

**Departamento de Medicina**

**La enfermedad grave por el virus  
influenza A (H1N1)pdm09.**

**Epidemiología, presentación  
clínica y factores de riesgo para  
mortalidad**

**Antonio Gutiérrez Pizarra**

***Licenciado en Farmacia***

***Diplomado en Metodología y Bioestadística***



**Universidad de Sevilla**

**Directores: José Garnacho Montero y Jerónimo Pachón Díaz**

**Mayo 2014**



## **AGRADECIMIENTOS**

---

Dice un proverbio africano: “Si quieres viajar rápido, hazlo solo. Pero si quieres viajar lejos, hazlo en compañía”.

En primer lugar me gustaría agradecerles a mis directores. A José Garnacho, porque sin él esta tesis ni siquiera se hubiera planteado y ni mucho menos llevado hasta el final, por confiar en mi; y a Jerónimo Pachón, por darme la primera oportunidad en investigación y haber tenido el privilegio de trabajar y aprender con él estos años.

A mis compañeros de fatigas del Despacho de Redes, de la UCEIMP y de la UCI, y a todos los que de algún modo u otro me han acompañado en este viaje haciendo posible llegar al destino esperado, ellos ya saben quiénes son.

En lo personal, más importante aún, a mi gente.  
Y a mi pequeña familia, a M<sup>a</sup> Carmen y a mis peques.

*“El fracaso no está en el objetivo inalcanzado,  
el verdadero fracaso está en dejar de intentarlo”*

## RESUMEN

---

El objetivo principal del trabajo de investigación objeto de esta tesis ha sido describir las características de la infección grave por el virus influenza A (H1N1)pdm09 en una extensa cohorte de pacientes críticos, su impacto en el pronóstico y el efecto de algunas intervenciones terapéuticas como el tratamiento con oseltamivir, el uso de terapia corticoidea y la ventilación mecánica no invasiva. Además, estudiamos las peculiaridades de esta infección en subpoblaciones especiales y poco estudiadas hasta el como son los pacientes de edad avanzada y aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente a la infección viral.

En la primera parte del trabajo se presentan los antecedentes y el contexto epidemiológico de la enfermedad, así como los puntos de controversia sobre los temas específicos que se tratarán posteriormente. Se revisan diferentes aspectos biológicos, fisiopatológicos, clínicos y las estrategias específicas de manejo terapéutico en este tipo de pacientes, y se justifica la necesidad de relizar una investigación como la desarrollada en esta tesis doctoral. Al final de este apartado se establecen las hipótesis y objetivos del estudio. En la segunda parte del trabajo se describe la metodología utilizada para la consecución de los objetivos así como el análisis estadístico realizado, y se definen las variables consideradas. En la tercera parte se exponen los resultados del análisis global de la cohorte de estudio y los correspondientes a cada uno de los objetivos planteados. Finalmente, en la cuarta parte se discuten los resultados y se enuncian las conclusiones obtenidas.

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

---

### Tablas

<i>Tabla 1.</i> Grupos de riesgo para la infección por virus Influenza.....	-24-
<i>Tabla 2.</i> Clasificación de la enfermedad por influenza A (H1N1)pdm09 según gravedad (CDC).....	-25-
<i>Tabla 3.</i> Características demográficas de la cohorte de pacientes con enfermedad grave por influenza a estudio.....	-67-
<i>Tabla 4.</i> Análisis bivariante de factores de riesgo para mortalidad cruda durante la estancia en UCI en la cohorte total.....	-69-
<i>Tabla 5.</i> Análisis multivariante de factores pronósticos de mortalidad cruda durante la estancia en UCI en la cohorte total.....	-70-
<i>Tabla 6.</i> Descripción de las características básicas de los pacientes con tratamiento antiviral precoz.....	-73-
<i>Tabla 7.</i> Análisis bivariante de factores de riesgo para mortalidad cruda en pacientes con tratamiento antiviral tardío (>48h desde el diagnóstico).....	-75-
<i>Tabla 8.</i> Descripción de características básicas en pacientes con tratamiento corticoideo durante la estancia en UCI.....	-80-
<i>Tabla 9.</i> Análisis bivariante de factores de riesgo para mortalidad cruda en pacientes con tratamiento corticoideo durante la estancia en UCI.....	-82-
<i>Tabla 10.</i> Análisis multivariante de factores pronósticos de mortalidad cruda durante la estancia en UCI en pacientes con tratamiento corticosteroideo .....	-83-
<i>Tabla 11.</i> Descripción de características básicas en pacientes sometidos a VMNI durante la estancia en UCI .....	-86-

<b>Tabla 12.</b> Análisis bivalente de factores de riesgo para mortalidad cruda en pacientes con VMNI .....	-87-
<b>Tabla 13.</b> Análisis multivalente de factores pronósticos de mortalidad cruda durante la estancia en UCI de los pacientes sometidos a VMNI .....	-88-
<b>Tabla 14.</b> Análisis bivalente de factores asociados al fracaso de la VMNI.....	-90-
<b>Tabla 15.</b> Análisis multivalente de factores asociados al fracaso de la VMNI.....	-91-
<b>Tabla 16.</b> Características de los pacientes con VMI inicial vs. Éxito/Fracaso de la VMNI.....	-92-
<b>Tabla 17.</b> Características básicas y consumo de recursos en pacientes mayores de 64 años .....	-94-
<b>Tabla 18.</b> Análisis bivalente de factores de riesgo para mortalidad cruda en pacientes mayores de 64 años.....	-97-
<b>Tabla 19.</b> Análisis multivalente de factores pronósticos de mortalidad cruda para los pacientes mayores de 64 años.....	-98-
<b>Tabla 20.</b> Descripción de características básicas y eventos durante la estancia en UCI en pacientes EPOC .....	-99-
<b>Tabla 21.</b> Análisis bivalente de factores de riesgo para mortalidad cruda en pacientes EPOC .....	-101-
<b>Tabla 22.</b> Análisis multivalente de factores pronósticos de mortalidad cruda durante la estancia en UCI en pacientes EPOC .....	-102-

## Figuras

<b>Figura 1.</b> Representación tipo “Forest plot” de las odds y sus IC95% correspondientes, de los factores independientemente asociados a mortalidad según el modelo de regresión logística realizado.....	-71-
<b>Figura 2.</b> Diagrama de barras de los porcentajes de mortalidad en los grupos de tratamiento considerados: No tratamiento, tratamiento precoz con oseltamivir y tratamiento tardío con oseltamivir.....	-77-
<b>Figura 3.</b> Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia para los grupos de tratamiento considerados: No tratamiento, tratamiento precoz con oseltamivir y tratamiento tardío con oseltamivir.....	-78-
<b>Figura 4.</b> Curvas Kaplan-Meier de supervivencia según tratamiento corticoideo en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos con infección grave por influenza A (H1N1)pdm09.....	-84-
<b>Figura 5.</b> Diagrama de barras representativo de los porcentajes (%) de mortalidad para los tres grupos considerados: VMI desde el inicio, VMNI desde el inicio y éxito de la misma, fracaso de la VMNI inicial y posterior VMI.....	-93-
<b>Figura 6.</b> Curvas Kaplan-Meier de supervivencia por grupos de edad ( $\leq 64$ años y $> 64$ años de edad) en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos con infección grave por influenza A (H1N1)pdm09.....	-98-
<b>Figura 7.</b> Curvas Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes con EPOC y sin ella, ingresados en la unidad de cuidados intensivos con infección grave por influenza A(H1N1)pdm09.....	-103-
<b>Figura 8.</b> Curvas Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes con EPOC, ingresados en la unidad de cuidados intensivos con infección grave por influenza A(H1N1)pdm09, con VMI inicial o VMI tras fracaso de la VMNI.....	-104-



## **ABREVIATURAS**

---

AKIN : Acute Kidney Injury Network.

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

EPOC: Enfermedad pulmonary obstructive crónica.

ERC: Enfermedad renal crónica.

IC 95%. Intervalo con un nivel de confianza del 95%.

IMC: Índice de masa corporal.

IRA: Insuficiencia respiratoria aguda.

NAC: Neumonía asociada a la comunidad.

NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica.

OR: Odds ratio.

PCR: Polymerase Chain Reaction.

SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TRS: Terapia renal sustitutiva.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VM: Ventilación mecánica.

VMI: Ventilación mecánica invasiva.

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva.

# ÍNDICE

---

## ***PARTE I. MARCO CONCEPTUAL..... - 13 -***

### **Capítulo 1. Antecedentes y estado actual del tema. ....- 14 -**

1.1 Clasificación. ....	- 15 -
1.2 Morfología del virus. ....	- 16 -
1.3 Patogenia celular. ....	- 17 -
1.4 Factores virales que influyen en la patogenicidad. ....	- 19 -
1.5 Eliminación del virus. ....	- 19 -
1.6 Fisiopatología. ....	- 21 -
1.7 Epidemiología. ....	- 22 -
1.7.1 Infección por influenza estacional. ....	- 22 -
1.7.2 Infección gripal por influenza A (H1N1). ....	- 23 -
1.7.3 Grupos de riesgo. ....	- 24 -
1.7.4 Manifestaciones clínicas. ....	- 25 -
1.7.5 Factores predisponentes y mortalidad. ....	- 27 -
1.7.6 Factores de riesgo de mortalidad. ....	- 29 -
1.7.7 Diagnóstico. ....	- 33 -
1.7.8 Técnicas diagnósticas. ....	- 33 -
1.8 Tratamiento. ....	- 37 -
1.8.1 Inhibidores de la neuraminidasa. Mecanismo de acción y actividad. ....	- 37 -
1.8.2 Farmacología y efectos adversos. ....	- 37 -
1.8.3 Eficacia. ....	- 41 -
1.8.4 Resistencia antiviral. ....	- 42 -
1.9 Intervenciones terapéuticas. ....	- 43 -
1.9.1 Precocidad en la administración de oseltamivir. ....	- 43 -
1.9.2 Uso de corticoides. ....	- 44 -
1.9.3 Ventilación mecánica no invasiva. ....	- 45 -

### **Capítulo 2. Hipótesis y Objetivos. ....- 47 -**

2.1 HIPÓTESIS. ....	- 47 -
2.2 OBJETIVOS. ....	- 48 -
2.2.1 Objetivo general. ....	- 48 -
2.2.2 Objetivos específicos. ....	- 48 -

## ***PARTE II. MATERIALES Y MÉTODOS..... - 50 -***

### **Capítulo 3. Metodología. ....- 51 -**

3.1 Pacientes y diseño del proyecto. ....	- 51 -
3.2 Criterios de inclusión y exclusión. ....	- 51 -

3.3 Tamaño de la muestra. ....	- 52 -
3.4 Variables recogidas en cada paciente. ....	- 52 -
3.5 Definiciones. ....	- 54 -
3.6 Manejo y seguimiento. ....	- 59 -
3.7 Diagnóstico etiológico. ....	- 59 -
3.8 Análisis estadístico. ....	- 61 -
3.9 Implicaciones éticas. ....	- 63 -
<b>PARTE III. RESULTADOS. ....</b>	<b>- 64 -</b>
<b>Capítulo 4. Descripción de la cohorte. ....</b>	<b>- 65 -</b>
4.1 Características epidemiológicas. ....	- 65 -
4.2 Análisis bivalente de mortalidad global. ....	- 68 -
4.3 Análisis multivalente de factores pronósticos para mortalidad en la cohorte total. ....	- 70 -
<b>Capítulo 5. Estudio de la terapia antiviral precoz con oseltamivir. ....</b>	<b>- 72 -</b>
5.1 Características basales de la población tratada de manera precoz. ....	- 72 -
5.2 Análisis bivalente de mortalidad en pacientes tratados tardíamente. ....	- 74 -
5.3 Análisis pronóstico de mortalidad en pacientes tratados tardíamente con oseltamivir. ....	- 76 -
5.4 Análisis multivalente de factores asociados al tratamiento tardío con oseltamivir. ....	- 76 -
5.5 Análisis de Cox de mortalidad por día de demora en la administración de oseltamivir. ....	- 77 -
<b>Capítulo 6. Estudio del tratamiento corticoideo. ....</b>	<b>- 79 -</b>
6.1 Características basales de la población tratada. ....	- 79 -
6.2 Análisis bivalente de mortalidad en pacientes tratados con corticoides. ....	- 81 -
6.3 Análisis pronóstico de mortalidad en pacientes tratados con corticoides. ....	- 83 -
6.4 Análisis de la supervivencia. ....	- 84 -
<b>Capítulo 7. Estudio de la ventilación mecánica no invasiva. ....</b>	<b>- 85 -</b>
7.1 Características basales de la población. ....	- 85 -
7.2 Análisis bivalente de mortalidad en pacientes con VMNI. ....	- 87 -
7.3 Análisis multivalente de factores pronósticos de mortalidad en pacientes con VMNI. ....	- 88 -
7.4 Análisis bivalente y multivalente pronóstico de fracaso de la VMNI en pacientes con enfermedad grave por influenza A(H1N1)pdm09. ....	- 89 -
7.4.1 Repercusión del fracaso de la VMNI. ....	- 91 -
<b>Capítulo 8. Estudio de los pacientes mayores de 65 años. ....</b>	<b>- 94 -</b>
8.1 Características basales de la población. ....	- 94 -
8.2 Análisis bivalente de mortalidad en pacientes mayores de 64 años. ....	- 96 -
8.3 Análisis multivalente de factores pronósticos de mortalidad. ....	- 98 -
8.4 Análisis de supervivencia. ....	- 98 -
<b>Capítulo 9. Estudio de los pacientes con EPOC. ....</b>	<b>- 99 -</b>
9.1 Características basales de la población. ....	- 99 -

9.2 Análisis bivalente de mortalidad en pacientes con EPOC. ....	- 100 -
9.3 Análisis multivariante de factores pronósticos de mortalidad en pacientes con EPOC. ....	- 102 -
9.4 Análisis de supervivencia.....	- 103 -
<b>PARTE IV. DISCUSIÓN.....</b>	<b>- 105 -</b>
<b>Capítulo 10. Discusión. ....</b>	<b>- 106 -</b>
10.1 Comentarios generales. ....	- 106 -
10.2 Características epidemiológicas de la enfermedad grave por Influenza A (H1N1)pdm09. ....	- 107 -
10.3 Impacto de la administración precoz de oseltamivir en pacientes con enfermedad grave por Influenza A (H1N1)pdm09. ....	- 111 -
10.4 Terapia corticoidea en pacientes con enfermedad grave por Influenza A (H1N1)pdm09 ingresados en la UCI. ....	- 117 -
10.5 Epidemiología, características clínicas y pronóstico de los pacientes sometidos a ventilación mecánica no invasiva con enfermedad grave por Influenza A (H1N1)pdm09. ....	- 122 -
10.6 Epidemiología, características clínicas y pronóstico de los pacientes mayores de 64 años con enfermedad grave por Influenza A (H1N1)pdm09. ....	- 126 -
10.7 Epidemiología, características clínicas y pronóstico de los pacientes con EPOC y enfermedad grave por Influenza A (H1N1)pdm09. ....	- 131 -
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>- 135 -</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>- 138 -</b>

## **PARTE I. MARCO CONCEPTUAL**

## **Capítulo 1. Antecedentes y estado actual del tema.**

La influenza es una enfermedad febril aguda, por lo general autolimitada, producida por la infección por el virus Influenza A, B y C, que ocurre en brotes de gravedad variable casi todos los inviernos. Las manifestaciones clínicas más comunes son fiebre, mialgia y tos. Las dos características más importantes de la influenza son la naturaleza epidémica de la enfermedad y la mortalidad, que se produce en parte por sus complicaciones pulmonares <sup>1</sup>. Históricamente, la enfermedad respiratoria aguda conocida ahora como influenza, parece que ha afectado a los humanos desde los tiempos antiguos. La primera bien recordada pandemia ocurrió en 1580 y se creyó se originó en Asia. En los últimos 400 años, las epidemias de influenza han sido registradas en muchos países. Las epidemias, desde la del siglo XVI en Inglaterra y la del siglo XVIII en USA, son reconocidas como influenza, aun con la ausencia del conocimiento preciso del agente causal. La pandemia de influenza de 1918 fue la más grande en la historia actual, causando 20 millones de muertes en todo el mundo. En los tiempos modernos desde 1957 y 1968 las pandemias de influenza han causado la muerte a cerca de un millón de personas.

En los pasados 100 años, han habido cinco grandes pandemias comenzando en 1890 (H2N8), 1900 (H3N8), 1918 (H1N1), 1957 y 1968. La llamada influenza Asiática que circuló en la pandemia de 1957 fue causada por un virus H2N2, que sustituyó repentinamente al virus H1N1 que circulaba en la población humana anteriormente. De manera similar, una nueva cepa pandémica que llegó en 1968, la llamada influenza del Hong-Kong, contenía un cambio a H3N2 y rápidamente sustituyó al virus H2N2 que circuló entre 1957 y 1968 <sup>2</sup>.

La última gran pandemia tuvo lugar a finales de Marzo de 2009, identificada por primera vez en México y causada por una cepa viral de subtipo H1N1, que se extendió a prácticamente todos los países del mundo. El 11 de junio de ese mismo año 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó su nivel de alerta de pandemia al nivel más alto, la fase 6, que indica la transmisión generalizada al menos en dos continentes <sup>3</sup>. En septiembre de 2009, se habían registrado más de 340.000 casos con 4.100 muertes en todo el mundo <sup>4</sup>. La pandemia se declaró en agosto de 2010 <sup>3</sup>.

## **1.1 Clasificación.**

Los virus influenza pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y se clasifican en tres tipos distintos: virus Influenza A, virus Influenza B y virus influenza C, en base a diferencias antigénicas importantes. Además, existen diferencias significativas en la organización genética, la estructura, en los tipos de huéspedes a los que afectan y en las características clínicas y epidemiológicas entre los tres tipos de virus. Sin embargo, los tres tipos de virus comparten ciertas características que son fundamentales en su comportamiento biológico, e incluyen la presencia de una envoltura de importancia crítica en la penetración y la salida de las células, y un ARN monocatenario segmentado de polaridad negativa (opuesto al sentido del ARN mensajero). La nomenclatura estándar para los virus influenza incluye el tipo de influenza, el lugar del aislamiento inicial, la designación de la cepa y el año del aislamiento. Por ejemplo, el virus de Influenza A aislado por Francis <sup>5</sup> de un paciente en Puerto Rico en 1934 se nombra cepa A/Puerto Rico/8/34, o a veces llamado “PR8”. Los virus influenza A son a su vez subdivididos en 2 subtipos en función de su actividad frente a hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) (Por ejemplo H1N1 o H3N2).

## 1.2 Morfología del virus.

Las características morfológicas de todos los tipos, subtipos y cepas de los virus Influenza son similares. La microscopía electrónica ha permitido determinar que estos virus miden de 80 a 120 nm de diámetro y muestra que son virus con una superficie tapizada por proyecciones o espículas, aunque también pueden existir como partículas esféricas o filamentosas alargadas.

Para el virus influenza A han sido identificadas 8 proteínas estructurales. Las espículas de superficie son glucoproteínas que poseen actividad ya sea para hemaglutinina o neuraminidasa. Las de HA miden alrededor de 4 nm de diámetro por 14 nm de longitud y pueden ser eliminadas del virión intacto por el dodecil sulfato sódico, la bromelaína o la quimiotripsina. Cada espícula es un compuesto trímero de tres polipéptidos de HA. La Ha se sintetiza como un monómero ( $HA_0$ ) que es clivado por las proteasas celulares del huésped en componentes  $HA_1$  y  $HA_2$ , que permanecen unidos.

La NA viral es una enzima que cataliza la eliminación de los ácidos siálicos terminales (ácido *N*-acetilneuramínico) de las glucoproteínas que contienen ácido siálico. La NA intacta consiste en un tetrámero de polipéptidos de NA. En los virus influenza A (H1 a H16) se han descrito 16 HA muy divergentes y distintos desde el punto de vista antigénico, así como por lo menos 9 NA diferentes (N1 a N9). Una tercera proteína integral de membrana, la M2, también está presente en cantidades pequeñas en la envoltura viral. En el interior de la envoltura se encuentra la proteína de la matriz, o M1 <sup>6</sup>. Esta proteína proporciona estabilidad al virión. Dentro de la envoltura también se encuentran los 8 segmentos de nucleocápside físicamente separados. Cada nucleocápside está compuesta por un único segmento de ARN en estrecha relación con la nucleoproteína viral (NP), con las tres proteínas polimerasas PB1, PB2 y PA, unidas a



un extremo. Estas proteínas denominadas “internas” son blancos importantes para los linfocitos T citotóxicos (CTL), específicos para el virus, que reaccionan de forma cruzada. Dentro de las células infectadas se encuentran también dos proteínas virales no estructurales, NS1 y NS2.

### **1.3 Patogenia celular.**

La infección por el virus de la influenza es adquirida por un mecanismo que implica la transferencia de partículas virales vehiculizadas en secreciones respiratorias de una persona infectada a otra susceptible. Una vez el virus alcanza el epitelio respiratorio se puede fijar y penetrar a su través, si no lo impiden los anticuerpos específicos (inmunoglobulina A [IgA]), mucoproteínas inespecíficas que se adhieren al virus, o por la acción mecánica del aparato mucociliar respiratorio). Después de la adsorción, comienza la replicación viral y con ella la muerte celular a través de varios mecanismos. Se produce una disminución notable de la síntesis de proteínas celulares del huésped, que ocurre a varios niveles. Los ARN mensajeros (ARNm) celulares recién sintetizados son degradados, mientras que la traducción del ARNm citoplasmático ya sintetizado es bloqueado tanto en la iniciación como en la elongación<sup>7</sup>. Se ha demostrado que la expresión de la proteína polimerasa ácida del virus influenza induce la degradación generalizada de proteínas coexpresadas a través de un mecanismo desconocido<sup>8</sup>. Y es probable que la pérdida de proteínas celulares críticas contribuya a la muerte celular.

Además de los efectos que llevan a la necrosis celular, existen cada vez más evidencias de que la infección de células por virus influenza A y B pueden causar la apoptosis celular<sup>9,10</sup>. A este respecto, células epiteliales bronquiolares y alveolares procedentes de ratones infectados, exhiben cambios apoptóticos, mediante mecanismos

desconocidos aún, lo que sugiere que este fenómeno puede ser importante en la patogenia de la influenza *in vivo* <sup>11</sup>. La liberación del virus continúa durante varias horas antes de que suceda la muerte celular, de forma que el virus liberado puede entonces comenzar la infección de células adyacentes de tal modo que en unos pocos ciclos replicativos, un gran cantidad de células de tracto respiratorio está liberando virus y muriendo a causa de la replicación viral. La duración del periodo de incubación hasta la manifestación de la enfermedad y la eliminación viral oscila entre 18 y 72 horas, dependiendo en parte del tamaño del inóculo <sup>12</sup>.

La infección por el virus influenza de las células de sangre periférica, incluyendo leucocitos polimorfonucleares (LPMN), linfocitos y monolitos, no es productiva, si bien se asocia con defectos cuantificables en la función celular que pueden ser relevantes en la patogenia de las complicaciones infecciosas relacionadas con la influenza, incluyendo defectos en la quimiotaxis de los LPMN y fagocitosis <sup>13</sup>, así como la disminución en la proliferación y coestimulación de las células mononucleares <sup>14</sup>. Los efectos están mediados por la replicación viral y posiblemente por un efecto tóxico directo de algunas proteínas virales como la HA, la NA y la NP <sup>15</sup>. La porción corta NP de la secuencia del virus influenza A es homóloga a un péptido natural que se encuentra en el líquido de lavado broncoalveolar, y que inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos polimorfonucleares (NPMN) y el estallido oxidativo <sup>16</sup> y la exposición de los NPMN al virus de la influenza suprimiendo éste la endocitosis de estas células <sup>17</sup>.

## **1.4 Factores virales que influyen en la patogenicidad.**

Las características clínicas de la enfermedad durante la pandemia de gripe de 1918 diferían de las observadas en las pandemias posteriores, con tasas de mortalidad superiores en los adultos jóvenes. Pero los factores virales, que podrían haber sido responsables de este comportamiento siguen siendo desconocidos.

Una característica esencial de la replicación de virus influenza A es que la escisión proteolítica de la HA es necesaria para generar el virus infeccioso; este hecho forma parte de la más clara demostración del efecto de una proteína del virus influenza en la patogenicidad.

Se han descrito múltiples modelos animales adicionales en los que es posible obtener virus influenza con niveles modificados de patogenicidad. Diversas técnicas genéticas clásicas y de biología molecular se han utilizado para evaluar el papel de los genes específicos virales o de productos genéticos en la determinación de la virulencia del virus influenza en estos modelos. Una revisión exhaustiva de estos estudios está fuera de los objetivos de esta tesis, pero los resultados en general han demostrado que la virulencia es un rasgo multigénico cuya base específica varía en función de las cepas de virus y los modelos utilizados <sup>18</sup>.

## **1.5 Eliminación del virus.**

La cuantificación de virus en muestras respiratorias revela un patrón característico. El virus se detecta por primera vez justo antes de la aparición de la enfermedad (dentro de 24 horas), se eleva rápidamente hasta un pico de 3,0 a 7,0 log/mL de TCID media (dosis infecciosa en cultivo de tejidos) , sigue siendo elevada a las 24-48 horas después, y luego disminuye rápidamente a títulos bajos <sup>19</sup>. Por lo

general, el virus es indetectable después de 5-10 días de la eliminación. Sin embargo, debido a la ausencia relativa de inmunidad en los niños, la eliminación de títulos elevados de virus es más prolongada en ellos.

La gravedad de la enfermedad se correlaciona temporalmente con las cantidades de eliminación viral en la influenza experimental en voluntarios, lo que sugiere que el mecanismo principal en la producción de la enfermedad es la muerte celular como consecuencia de la replicación viral. Aunque las manifestaciones clínicas de la influenza son fundamentalmente sistémicas, la replicación viral se limita a las vías respiratorias. De hecho, los síntomas sistémicos son probablemente el resultado de la liberación de citoquinas, como los interferones tipo I, factores de necrosis tumoral, y las interleucinas (ILS), por las células infectadas y linfocitos <sup>19</sup>.

La identificación del periodo de eliminación del virus ayudará a establecer la duración de las medidas de control de la infección, con lo que se evitan posibles brotes intrahospitalarios, especialmente en UCI, donde pueden ser fatales <sup>20</sup>. Las medidas de aislamiento y control de la infección son un elemento primordial para controlar la transmisión de la gripe y por ello se deben continuar hasta la negativización de los tests diagnósticos. El virus de la gripe persiste en las secreciones de pacientes inmunocompetentes de 5 a 7 días de media, pero este periodo de eliminación puede prolongarse, sobre todo en ancianos, niños pequeños, pacientes crónicos, inmunocomprometidos, en los pacientes más graves y en los que desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) <sup>21,22</sup>.

## 1.6 Fisiopatología.

Las anomalías de la función pulmonar se observan con frecuencia en los adultos jóvenes sanos y no asmáticos, con influenza aguda no complicada (no neumónica). Destacan la disminución de las velocidades de flujo forzado, el aumento de la resistencia pulmonar total, y disminución de las velocidades de flujo forzado dependientes de la densidad, compatible con el aumento generalizado de la resistencia en las vías respiratorias menores de 2 mm de diámetro <sup>23,24</sup> así como el aumento de las respuestas a la provocación bronquial <sup>24</sup>. Además, se han observado anomalías en la capacidad de difusión del monóxido de carbono <sup>25</sup> y el aumento del gradiente de oxígeno <sup>26</sup>. Esta alteración pulmonar puede persistir durante semanas después de la recuperación clínica. La influenza en pacientes asmáticos<sup>27</sup> o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) <sup>28</sup> puede producir una disminución aguda en la capacidad vital forzada (CVF) o en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>).

La neumonía viral primaria es una complicación rara pero con frecuencia grave de la infección aguda. En esta situación, la infección viral alcanza el pulmón ya sea por propagación contigua desde el tracto respiratorio superior o por inhalación. La tráquea y los bronquios contienen sangre fluida, y la mucosa se presenta hiperémica <sup>29</sup>. Se observan cambios compatibles con traqueitis, bronquitis y bronquiolitis, con la pérdida de las células epiteliales ciliadas normales. Los espacios alveolares contienen cantidades variables de neutrófilos y células mononucleares mezcladas con fibrina y líquido de edema.

La sobreinfección bacteriana es una complicación bien reconocida de la neumonía viral y representa una gran proporción de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad viral del tracto respiratorio inferior, especialmente en los adultos. En

consecuencia, se ha estudiado profundamente el espectro de la enfermedad y la fisiopatología de sobreinfección bacteriana, y han sido identificados varios factores en la enfermedad respiratoria viral que podrían jugar un papel en el aumento del riesgo de infección bacteriana <sup>30</sup>.

La influenza no complicada se asocia con anomalías significativas en los mecanismos de aclaramiento ciliar <sup>31</sup>. Además, se ha demostrado el aumento de la adherencia de las bacterias a las células epiteliales infectadas por el virus <sup>32</sup>. La alteración de la barrera contra la infección que suponen las células epiteliales así como la pérdida de la depuración mucociliar, sin duda contribuyen al incremento del poder patógeno de las bacterias. Además, la infección por influenza puede contribuir a regular determinados receptores de superficie que participan en la adherencia bacteriana <sup>33</sup>. Las alteraciones en los LPMN y células mononucleares también puede contribuir al incremento de la infección bacteriana.

## **1.7 Epidemiología.**

### **1.7.1 Infección por influenza estacional.**

Las pandemias son brotes severos que progresan con rapidez para involucrar a todas las regiones del mundo, asociada con la emergencia de un nuevo virus para el que la población global no posee inmunidad. Las características de las pandemias incluyen la transmisión rápida con brotes simultáneos en todo el mundo, la ocurrencia de enfermedades fuera de las estaciones habituales, incluso en los meses de verano, tasas altas de ataque en todos los grupos etarios con niveles elevados de mortalidad, en particular en adultos y jóvenes sanos y olas múltiples de enfermedad inmediatamente antes del brote y después de él <sup>34</sup>.

Los brotes de gripe estacional tienen una distribución catacterísticamente estacional <sup>35</sup> con hasta dos o tres cepas diferentes de influenza circulando normalmente al mismo tiempo en una temporada <sup>36</sup>, y se producen casi exclusivamente durante los meses de invierno en los hemisferios norte y sur (que ocurren en diferentes momentos del año). Un factor que puede influir en qué cepas predominarán durante la temporada de influenza es la tasa de seroprotección en los niños durante la temporada anterior <sup>37</sup>. Los factores que influyen en la extensión y gravedad de un brote no están claros, aunque puede depender en parte de la cepa(s) del virus de la gripe circulantes entre la población total o de la susceptibilidad de la población al virus circulante.

### **1.7.2 Infección gripal por influenza A (H1N1).**

Desde el 24 de Marzo al 24 de Abril de 2009, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México, de entre 98 pacientes hospitalizados por insuficiencia respiratoria aguda fueron indentificados por primera vez 18 casos de neumonía por una cepa viral de subtipo H1N1, confirmada microbiológicamente mediante RT-PCR <sup>38</sup>. La aparición del brote por el virus de la gripe A (H1N1)pdm09 en la pandemia del 2009 representó un reto sanitario para la medicina en general y para los cuidados intensivos en particular, en función de la aparición frecuente de complicaciones graves, sobre todo respiratorias y renales, con necesidad de ventilación mecánica y técnicas de depuración extra-renal. Si bien la mayoría de los pacientes con gripe A (H1N1)pdm09 tuvo un curso clínico benigno, sin necesidad de ingreso hospitalario, un grupo significativo de pacientes precisó ingreso hospitalario (0,3-0,5%) y eventual ingreso en cuidados intensivos (10-30%), con una mortalidad hospitalaria global del 4,5% y con un 30-50% de pacientes fallecidos sin comorbilidades previas <sup>39</sup>.

### 1.7.3 Grupos de riesgo.

Los grupos de riesgo para la infección por el virus influenza A (H1N1) son <sup>40</sup> :

<b>Tabla 1 . Grupos de riesgo para la infección por virus Influenza</b>
<b>Personas con alto riesgo de complicaciones relacionadas con la gripe.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mayores de 50 años de edad.</li><li>• Personas con problemas médicos crónicos que viven en instituciones de cuidado a largo plazo.</li><li>• Las personas que tienen un problema de salud crónico tales como: Enfermedad cardiovascular (excepto hipertensión arterial), enfermedad pulmonar crónica (incluyendo asma), enfermedad metabólica (como diabetes), enfermedad renal o hepática crónica, enfermedades hematológicas</li><li>• Las personas inmunodeprimidas a causa de VIH/SIDA u otras enfermedades que afecten el sistema inmunológico (incluyendo tratamiento a largo plazo con inmunosupresores).</li><li>• Las mujeres embarazadas que tendrán más de 3 meses de embarazo durante la temporada de gripe (por lo general de noviembre a Marzo).</li><li>• Las personas que viven en residencias de ancianos o similares.</li><li>• Personas con enfermedades que impliquen dificultad de manejo de secreciones respiratorias o con alto riesgo de aspiración (trastornos cognitivos o enfermedades neurológicas tales con trastornos neuro-musculares o epilepsia)</li></ul>
<b>Personas con alto riesgo de complicaciones relacionadas con la gripe.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Personal sanitario</li><li>• Personas que conviven o en estrecho contacto con grupos de riesgo de desarrollar gripe grave.</li><li>• Personas que conviven o en estrecho contacto con niños menores de 5 años o adultos <math>\geq 50</math> años con especial énfasis en bebés menores de 6 meses.</li></ul>



### 1.7.4 Manifestaciones clínicas.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) clasifican la enfermedad por influenza pandémica A (H1N1)pdm09 en función de su gravedad <sup>77</sup>:

Tabla 2. Clasificación de la enfermedad por influenza A (H1N1)pdm09 según gravedad (CDC)	
Tipo	Sintomatología
<b>Leve o no complicada</b>	Fiebre, tos, dolor de garganta, rinorrea, dolor muscular, dolor de cabeza, escalofríos, malestar general, y a veces diarrea y vómitos, pero sin disnea y con pocos cambios en las condiciones de salud crónicas
<b>Progresiva</b>	Enfermedad progresiva, que se caracteriza por signos y síntomas típicos, como dolor de pecho, oxigenación deficiente (por ejemplo, taquipnea, hipoxia, dificultad para respirar en niños), insuficiencia cardiopulmonar (por ejemplo, hipotensión), deterioro del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, confusión, alteración del estado mental), deshidratación grave, o exacerbaciones de enfermedades crónicas (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, diabetes u otras enfermedades cardiovasculares)
<b>Grave o complicada</b>	Caracterizada por signos de enfermedad del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, hipoxia que requiere aporte de oxígeno suplementario, radiografía de tórax anormal, ventilación mecánica), afectación del SNC (encefalitis, encefalopatía), complicaciones de la hipotensión (shock, fallo multiorgánico), miocarditis o rabdomiolisis, o infección bacteriana secundaria.

La infección por el virus influenza estacional, no complicada típica, presenta a menudo un comienzo brusco de los síntomas después de un período de incubación de 1 a 2 días. Inicialmente, predominan los síntomas sistémicos, incluyendo fiebre, escalofríos, dolores de cabeza, mialgia, malestar general y anorexia. En los casos más graves incluso postración. Sin embargo, también puede ocurrir un comienzo más gradual de los signos y síntomas. Los síntomas respiratorios, en especial la tos seca, odinofagia intensa y obstrucción y secreción nasal, también suelen estar presentes en el inicio de la enfermedad, pero son eclipsados por los síntomas sistémicos. También pueden presentarse disfonía, tos, sequedad y dolor de garganta, que tienden a aparecer a medida que disminuyen los síntomas sistémicos, y se vuelven más prevalentes con el progreso de la enfermedad y persisten de 3 a 4 días después de la desaparición de la fiebre. La fiebre es el síntoma físico más importante, que se eleva rápidamente a un

máximo de 37,7 °C a 40 °C, y de vez en cuando 41 °C, dentro de las primeras 12 horas desde el inicio, coincidiendo con el desarrollo de síntomas sistémicos. Típicamente, la duración de la fiebre es de 3 días, pero puede durar de 4 a 8 días.

En el caso de la infección gripal por el virus influenza A (H1N1)pdm09, los signos y síntomas son similares a los de la gripe estacional <sup>78</sup>, aunque las manifestaciones gastrointestinales (vómitos y diarreas) se presentan más frecuentemente que en la infección por el virus estacional <sup>79-82</sup>.

Los datos disponibles sugieren que la enfermedad asociada a la infección por el virus influenza B se asemeja a la descrita para la influenza A aunque algunos autores sugieren que la infección por gripe B, al contrario de lo que se pensaba, también causa infección grave asociada con neumonía o mortalidad, de manera similar a la gripe A <sup>84</sup>.

### **1.7.5 Factores predisponentes y mortalidad.**

Inicialmente, se identificaron como factores de riesgo, edad menor de 5 años, embarazo, obesidad mórbida y enfermedad crónica. En casi el 50% de los pacientes con enfermedad grave no se ha podido identificar ningún factor de riesgo <sup>41</sup>. Aunque existe una variación de año a año, el patrón de quienes presentan mayor gravedad es: los más jóvenes, mayores de 65 años, mujeres gestantes y pacientes con patología previa <sup>22</sup>. Con el virus del 2009 A (H1N1)pdm09 este patrón parece ser diferente, la mayoría de los casos graves causados por el virus pandémico han ocurrido entre niños y adultos jóvenes, y alrededor del 90% de las muertes han sucedido en menores de 65 años <sup>42</sup>.

La tasa de hospitalización varió ampliamente de un país a otro y generalmente era más alta en menores de 5 años, especialmente en los menores de 1 año. Entre un 9% y un 31% de los pacientes hospitalizados requerían ingreso en UCI, y entre el 14 y el 46% de ellos fallecieron <sup>41,43,44</sup>. En cuanto a las comorbilidades, el 46% de los pacientes que ingresaban en UCI no tienen ninguna comorbilidad asociada, circunstancia también observada en el 42,1% de los pacientes que fallecieron <sup>45</sup>.

En los registros españoles, la mortalidad de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos es del 22-25% <sup>46,47</sup>, observándose un aumento de la misma con la edad (el 12,8% en menores de 15 años; 22,3% entre 15-64 años y 32,3% en mayores de 64 años). Según el Registro Español del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS), de los pacientes ingresados en UCI, el 76,3% presentaba algún factor de riesgo subyacente <sup>46</sup>. Destaca que en los mayores de 64 años el 93,9% de los pacientes que se recuperaron y el 100% de los fallecidos tenía patología de base. En los menores de 15 años el 13% de los pacientes que fallecieron no presentaban ningún factor predisponente de complicación de la gripe.

El índice global de mortalidad por gripe A (H1N1)pdm09 ha sido menor del 0,5% con un amplio rango de estimación (0,0004% a 1,47%) <sup>48,49</sup>. En Estados Unidos la tasa de mortalidad alcanzó el 0,048% <sup>50</sup> y en Reino Unido el 0,026% <sup>51</sup>. En España durante la pandemia 2009-2010 se estimó una tasa de mortalidad global de 0,43 defunciones por 1.000 casos. La menor tasa de letalidad se observó en el grupo de 5 a 14 años (0,05 por 1.000 casos), siendo además el grupo con mayor incidencia de gripe pandémica confirmada, mientras que la mayor tasa de letalidad se registró en los mayores de 64 años con 4 defunciones por 1.000 casos <sup>52</sup>. Cuando se compara la distribución por edad de los fallecimientos de la temporada pandémica con anteriores temporadas de gripe estacional, llama la atención la existencia de un patrón diferente en la gripe A (H1N1)pdm09, ya que, frente al elevado porcentaje que suponen las defunciones por gripe en los mayores de 60 años en las temporadas de gripe estacional (98%), en la temporada pandémica sólo un 28% de las muertes se registraron en ese grupo de edad <sup>52</sup>.

### 1.7.6 Factores de riesgo de mortalidad.

En la población general, el índice global de mortalidad por gripe A (H1N1)pdm09 ha sido menor del 0,5%, con un amplio rango de estimación (0,0004% a 1,47%) 48,53. En Estados Unidos la tasa de mortalidad alcanzó el 0,048% 50 y en Reino Unido el 0,026% 51. En España durante la pandemia 2009-2010 se estimó la tasa de mortalidad global en 0,43 defunciones por 1.000 casos. La menor tasa se observó en el grupo de 5 a 14 años (0,05 por 1.000 casos), grupo de mayor incidencia confirmada por el virus pandémico, mientras que la mayor se registró en los mayores de 64 años con 4 defunciones por 1.000 casos <sup>52</sup>.

En la población de pacientes de UCI, la patología respiratoria (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] y otras enfermedades pulmonares) es la notificada con más frecuencia entre los pacientes ingresados en las UCI españolas por gripe A (H1N1)pdm09 según el registro CCAES <sup>46</sup>, con una mortalidad del 16,8% en la serie publicada por Martín-Loeches *et al.* <sup>54</sup>. Entre los pacientes hospitalizados por gripe A (H1N1)pdm09, en el 36% de los adultos se ha encontrado criterios de EPOC <sup>55</sup>.

La *obesidad* se asocia a un estado proinflamatorio y resistencia a la insulina que podría aumentar la morbimortalidad en los pacientes infectados por gripe A (H1N1)pdm09, además de la frecuente asociación entre obesidad y otras enfermedades crónicas. A principios de la pandemia por influenza A (H1N1)pdm09, se observó que muchos pacientes con infecciones graves eran obesos <sup>43,56,57</sup>. Sin embargo, al principio no estaba claro si la obesidad era por si mismo un factor de riesgo de enfermedad grave ya que muchos pacientes tenían una situación clínica subyacente que aumentaba el riesgo de sufrir complicaciones por el virus influenza. En series posteriores, y tras el avance de la pandemia, la presencia de obesidad sigue siendo el factor de riesgo más frecuentemente descrito, y la segunda en los pacientes adultos ingresados en UCI, con

una prevalencia significativamente superior en los pacientes fallecidos (27,6%) en el registro español CCAES <sup>46</sup>. Otros estudios han mostrado resultados contradictorios, como los comunicados por el sistema de vigilancia de la salud de California en los que, en 534 adultos hospitalizados con infección por influenza A (H1N1)pdm09, la obesidad se reveló como factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección grave. En el análisis multivariante un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 40$  (odds ratio [OR] 2,8; IC 95% 1,4-5,9) y  $\geq 45$  (OR 4,2, IC 95% 1,9 a 9,4) se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad <sup>58</sup>. Sin embargo, otros estudios no han podido encontrar una asociación entre mortalidad y obesidad <sup>59-61</sup>, si bien en éstos, los pacientes obesos tuvieron una mayor tasa de ventilación mecánica, así como una mayor duración de la misma y de la estancia en UCI y hospitalización. Una posible explicación para la creciente gravedad de la infección observada en los individuos obesos podría ser que tales individuos son más propensos a tener niveles elevados de citoquinas pro-inflamatorias debido a la supresión de la adiponectina, que tiene acción anti-inflamatoria <sup>62</sup>.

*En las mujeres gestantes* se ha documentado un aumento de la morbimortalidad durante las pandemias de influenza <sup>63</sup>. Los cambios inmunológicos que se producen durante el embarazo, el aumento de los requerimientos ventilatorios, la disminución de la capacidad residual funcional y de la presión oncótica predisponen a las gestantes y púérperas a enfermedad pulmonar grave por virus de la gripe <sup>56</sup>. Su asociación con la mortalidad es controvertida. En anteriores pandemias, la mortalidad de las gestantes ha sido más alta que la de la población general; durante la pandemia de gripe de 1918 la tasa de mortalidad en mujeres gestantes fue superior al 27%; en la epidemia de 1957, el 50% de las mujeres en edad fértil que fallecieron fueron gestantes <sup>64,65</sup>. En la reciente pandemia por gripe A(H1N1)pdm09, entre los pacientes que ingresaron en UCI las mujeres gestantes representaron alrededor de un 5,4% en España <sup>66</sup>, cifras similares a

las que se produjeron en Australia y Nueva Zelanda (9,1%)<sup>43</sup> o Canadá (7,7%)<sup>67</sup>.. La mortalidad de las mujeres gestantes infectadas por gripe A(H1N1)pdm09 varía de unos estudios a otros, y mientras en algunos la mortalidad alcanza cifras del 20%, en nuestro país se cifra alrededor del 14%, similar a la observada en otros registros como el ANZIC<sup>43</sup> o en el llevado a cabo por Louie en California<sup>68</sup>. La mortalidad de las gestantes se asoció a una mayor gravedad al ingreso valorada por el Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score (APACHE II) y a la obesidad<sup>65</sup>.

Las inmunodeficiencias y el cáncer son variables que han sido asociadas de forma independiente con la mortalidad en los pacientes ingresados en UCI españolas por gripe A (H1N1)pdm09<sup>46,69,70</sup>. En algunos estudios la diabetes se considera asociada a gravedad de la infección<sup>71,72</sup>. En cuanto a las complicaciones que presentaron los pacientes ingresados en UCI que fallecieron, las más frecuentes según el registro CCAES fueron: SDRA, shock, sepsis, fracaso multiorgánico y fracaso renal agudo.

La detección de coinfección durante la pandemia de gripe A (H1N1)pdm09 ha sido variable según las series. En Canadá y en Australia fue del 32 y 20% respectivamente, mientras que en España esta cifra llegó al 17,5%, una incidencia notablemente inferior al 28,6% observado en un estudio de autopsias realizado en Estados Unidos. Sin embargo, este estudio que incluyó a 77 pacientes tiene importantes limitaciones de diseño, como la ausencia de sistematicidad en la inclusión de los casos y por lo tanto, una falta de representatividad de la muestra de pacientes con gripe A (H1N1)pdm09. Por ello, la frecuencia real de coinfección podría estar sesgada, aunque sí confirma su influencia en los pacientes fallecidos<sup>60,73-75</sup>.

Los patógenos aislados con más frecuencia en pacientes con coinfección bacteriana fueron *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. Concretamente, en España, en el 54,8% de los casos *S. pneumoniae* fue el

responsable de la coinfección, seguido de *S. aureus* sensible a meticilina (8%) y *Streptococcus pyogenes* (5,3%) <sup>76</sup>



### **1.7.7 Diagnóstico.**

El diagnóstico de gripe es fundamentalmente clínico para la mayoría de los pacientes, sobre todo durante los picos de gripe estacional y en brotes epidémicos. La combinación de fiebre y tos en las 48 h previas al inicio del resto de los síntomas respiratorios tiene un valor predictivo positivo del 79%, con buena correlación con los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (rt-PCR) <sup>85,86</sup>. Incluso en estos periodos es frecuente la aparición de presentaciones atípicas (ancianos, niños pequeños, inmunocomprometidos y alguna otra condición crónica previa) en las que puede faltar el cuadro febril, predominar los síntomas digestivos o carecer de síntomas respiratorios.

Fuera del periodo de gripe estacional o brote epidémico, los criterios clínicos difícilmente pueden diferenciar la gripe de otras infecciones virales respiratorias. Y si bien el diagnóstico de gripe puede ser clínico, en determinadas circunstancias es muy importante establecer el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio como, por ejemplo, en: a) pacientes hospitalizados con presunto diagnóstico de gripe, y b) pacientes en los que la confirmación del diagnóstico comportará cambios en su manejo clínico (como la decisión de usar antibióticos y/o antivirales), en otras pruebas diagnósticas, recomendaciones para convivientes con condiciones de alto riesgo y el establecimiento de medidas de control de la infección intrahospitalaria <sup>87</sup>.

### **1.7.8 Técnicas diagnósticas.**

El diagnóstico rápido y precoz de la infección por el nuevo virus pandémico, en especial en pacientes con criterios de ingreso en UCI, permite optimizar el manejo terapéutico de ésta y resulta determinante en la toma de medidas epidemiológicas de control y prevención eficaces <sup>88,89</sup>.

- a) Los métodos moleculares basados en técnicas de amplificación de ácidos nucleicos se han erigido en el «gold standard» en el diagnóstico de la infección por el virus de la gripe A/H1N1 en detrimento del cultivo celular clásico <sup>88,89</sup> e incluidos por el *Center for Disease Control* (CDC) en la definición de caso «confirmado». La sensibilidad y especificidad de estos métodos permiten obtener un diagnóstico precoz, preciso y rápido (en pocas horas) de la infección. Estos ensayos detectan secuencias específicas del virus pandémico pertenecientes a los genes que codifican la hemaglutinina (la mayoría), neuraminidasa o la proteína M. Asimismo se han desarrollado métodos de PCR multiplex en los que las dianas se detectan mediante técnicas de hibridación (ResPlex II, Luminex X-TAG, entre otros), que permiten escrutar simultáneamente la presencia de múltiples patógenos respiratorios además de varios subtipos de virus gripales <sup>90</sup>.
- b) Los métodos inmunocromatográficos comercializados disponibles con anterioridad a la eclosión del virus pandémico son en general poco sensibles en el diagnóstico de la nueva gripe A/H1N1 (11-80%) y no permiten diferenciar entre los distintos subtipos del virus de la gripe A <sup>91</sup>. El límite de detección analítico de estas pruebas es aproximadamente de  $1,0 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml <sup>92-94</sup>. La sensibilidad de estos métodos depende críticamente del tipo y de la calidad de la muestra (número de células epiteliales presentes), de la edad del paciente (son más útiles en niños que en adultos, particularmente cuando la toma de muestras se realiza en las primeras 24-48 h tras la infección, por cuanto aquellos excretan una mayor cantidad de virus a través del TRS), del tiempo de demora en la obtención de la muestra tras la infección y de la rapidez en el transporte y el cuidado en el procesamiento de la muestra <sup>91</sup>. Por consiguiente, un resultado

negativo de estas pruebas no excluye la posibilidad de infección activa. Se han desarrollado y comercializado nuevos métodos inmunocromatográficos que permiten diagnosticar específicamente la infección por el virus pandémico, cuya sensibilidad está en torno al 30% en exudados nasofaríngeos, con límite de detección entre  $2,6 \times 10^4$ - $1,0 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml <sup>95,96</sup>, si bien presentan en general un elevado valor predictivo positivo.

- c) El cultivo clásico en células MDCK es poco sensible y lento. La aparición de efecto citopático puede demorarse entre 2-14 días. El uso combinado de un método de *shell vial* (con células A549 y Mv1Lu cells) y un *pool* de anticuerpos monoclonales frente a distintos subtipos de virus gripales (y otros virus respiratorios) permite obtener un diagnóstico en 24-48 h con una sensibilidad comparable a la del cultivo clásico <sup>97,98</sup>.
- d) La inmunofluorescencia directa con muestras del TRS o del TRI es una alternativa adecuada a las pruebas inmunocromatográficas, con la variable además de que sí nos permite evaluar la calidad de la muestra obtenida. Su sensibilidad es aproximadamente del 90% en comparación con los métodos moleculares cuando la muestra es de calidad (>30 células epiteliales columnares por pocillo) y los portaobjetos se preparan en una citocentrífuga, pudiendo descartar aquellas tomas inadecuadas <sup>97,98</sup>.
- e) Los métodos indirectos de detección de anticuerpos específicos que nos permiten diagnósticos de confirmación tras niveles iniciales elevados o confirmación de seroconversiones frente al virus pandémico se realizan a partir de las distintas muestras de suero del paciente que serán remitidas y conservadas para su procesamiento en paralelo, mostrando realmente interés únicamente en estudios epidemiológicos.

En las guías de la *Infectious Diseases Society of America* de 2009 <sup>99</sup> y en referencia a la temporada de gripe, se recomienda la realización de tests diagnósticos a todos los pacientes (de cualquier edad, inmunocompetentes e inmunocomprometidos), con cuadro de fiebre y síntomas respiratorios que requieran ingreso en el hospital, incluyendo a aquellos con un diagnóstico de neumonía comunitaria, con independencia del tiempo transcurrido desde la aparición de la enfermedad.

Las muestras para el diagnóstico deben ser tomadas en cuanto se establezca el diagnóstico clínico de sospecha de gripe, en pacientes que requieran hospitalización o ingreso en UCI. Las muestras respiratorias deben ser tomadas lo más precozmente posible después del inicio de los síntomas (idealmente en las primeras 48-72 h), para maximizar la sensibilidad de las técnicas. En pacientes hospitalizados, las muestras pueden ser tomadas de distintos puntos del tracto respiratorio superior (TRS) o inferior (TRI). En los pacientes ventilados se deben tomar muestras respiratorias del tracto superior, mediante frotis o aspirado nasofaríngeo, y del tracto inferior (broncoaspirado [BAS] o lavado broncoalveolar [BAL]). Hasta en el 20% (1 de cada 6 en la serie española) de los pacientes con neumonía viral, que tienen muestras respiratorias altas negativas, pueden detectarse virus en las muestras obtenidas de las vías respiratorias inferiores <sup>100,101</sup>. Por ello se deben realizar BAS o BAL, siempre que sea posible, en aquellos pacientes graves con sospecha de neumonía viral <sup>55,67</sup> y, en caso de negatividad, repetir la prueba en las 48-72 h siguientes. Ocasionalmente algunos pacientes precisaron más de 3 muestras para alcanzar un test positivo <sup>101</sup>.

## **1.8 Tratamiento.**

### **1.8.1 Inhibidores de la neuraminidasa. Mecanismo de acción y actividad.**

Estos fármacos actúan inhibiendo el funcionamiento de la NA del virus influenza. Esta enzima rompe el ácido siálico terminal de las glicoproteínas que lo contienen y que sirven como receptores para la fijación del virus. A medida que avanza la replicación del virus dentro de la célula, la NA se sintetiza y se transporta a la superficie celular, donde se elimina el ácido siálico de la superficie de las glicoproteínas. La destrucción de estos receptores por NA es un paso crítico en la capacidad de los virus recién formados para la salida posterior de la célula y la propagación hacia otras. Los estudios con virus mutantes, deficientes en NA, han demostrado que en ausencia de una NA funcional, el virus permanece unido a la célula huésped y a los otros viriones <sup>102</sup>. Además, la neuraminidasa puede ser importante en la facilitación de la penetración del virus a través de las secreciones del tracto respiratorio, que son ricas en macromoléculas con ácido siálico <sup>103</sup>.

Los inhibidores de la neuraminidasa son activos frente al virus de la gripe a concentraciones milimolares o menores. La actividad frente a aislados clínicos evaluados en placa con discos de inhibición en rangos de concentraciones de 0,01 a 16  $\mu\text{mol/mL}$ . El virus influenza B es aproximadamente 10 veces menos sensible que el virus influenza A, pero sigue siendo sensible a concentraciones clínicamente aceptables.

### **1.8.2 Farmacología y efectos adversos.**

A pesar de que zanamivir y oseltamivir tienen mecanismos idénticos de acción y perfiles similares de actividad antiviral, tienen diferentes propiedades farmacológicas.

Zanamivir es un molécula polar que no es biodisponible por vía oral. Por lo tanto para un uso eficaz de este fármaco se requiere la administración local. El oseltamivir en cambio, formulado como una sal (carboxilato de oseltamivir) es el profármaco de la forma activa y biodisponible vía oral <sup>104</sup>.

Oseltamivir es un inhibidor de la NA que tras su absorción en el tubo digestivo, rápidamente se convierte en su forma activa, oseltamivir carboxilato (OC), con una biodisponibilidad superior al 80% y gran penetración pulmonar <sup>105</sup>. La dosis recomendada para adultos es de 75 mg 2 veces al día, vía oral o enteral. Debido a que OC es excretado principalmente por el riñón, la dosis debe ajustarse a la función renal. De forma práctica, en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min, la dosis debe ser de solo 75 mg /día. Existe una limitada experiencia sobre la efectividad del oseltamivir administrado por vía enteral en pacientes críticos, los cuales pueden tener alteración de la motilidad gástrica y una menor absorción intestinal del medicamento. Esta situación podría verse agravada por el incremento en el volumen de distribución observado en los pacientes mencionados, especialmente cuando requieren ventilación mecánica, lo cual podría ocasionar menores niveles plasmáticos del fármaco y por ende menor efectividad antiviral. Algunos autores han sugerido la necesidad de mantener elevadas concentraciones plasmáticas o lograr valores del área bajo la curva concentración-tiempo superiores al 50% de la concentración inhibitoria máxima para el virus de la gripe, a fin de asegurar la supresión óptima de la replicación viral <sup>106,107</sup>. Siguiendo las recomendaciones de la OMS más del 70% de los pacientes ingresados en las UCI españolas durante la pandemia de gripe A/H1N1 recibieron una dosis elevada de oseltamivir (300 mg/día). Sin embargo, la administración de dosis mayores de oseltamivir no se asoció a menor mortalidad <sup>108</sup>. Estos hallazgos son concordantes con un reciente estudio que analizó la absorción entérica de oseltamivir en pacientes críticos

<sup>109</sup>. Los autores hallaron que las dosis habituales de 150 mg/día obtenían niveles plasmáticos similares en pacientes críticos respecto de los ambulatorios, por lo cual concluyen que la dosis estándar resulta suficiente para alcanzar las concentraciones deseadas en pacientes críticos. Sin embargo, algunos pacientes en los que se observa una falta de respuesta al tratamiento con oseltavimivir o resulta imposible administrar la medicación por vía enteral por intolerancia, pueden ser tributarios de un antiviral alternativo.

La dosis de oseltamivir se debe reducir a 75 mg una vez al día en personas con insuficiencia renal (es decir, con un aclaramiento de creatinina de menos de 30ml/min). No hay información disponible sobre el uso de oseltamivir en individuos con insuficiencia hepática. No se conocen interacciones farmacológicas clínicamente significativas con oseltamivir. Debido a que el oseltamivir se elimina a través de secreción tubular, probenecid aumenta los niveles séricos del metabolito activo hasta el doble aproximadamente, sin embargo, el ajuste de las dosis no se hace necesario. La administración concomitante de cimetidina, amoxicilina, o paracetamol no tiene ningún efecto sobre los niveles séricos de oseltamivir o de carboxilato de oseltamivir <sup>110</sup>.

Zanamivir es el otro inhibidor de la NA aprobado para el tratamiento de la gripe A(H1N1)pdm09. A diferencia del oseltamivir, no se absorbe por vía enteral, por lo cual se debe administrar como un polvo inhalado. Esta formulación farmacéutica, si bien es apta para pacientes con enfermedad menos grave, imposibilita su uso en los pacientes críticos ventilados. Solo se absorbe un 10-20% de la dosis inhalada y la distribución extrapulmonar del fármaco es mínima. La dosis para adultos es de 10 mg cada 12 h y, aunque no hay datos claros, debería reducirse en pacientes con grave afectación de la función renal. Zanamivir no puede ser nebulizado en pacientes intubados, pues puede provocar obstrucción de los circuitos del respirador, broncospasmo grave y muerte <sup>89</sup>.

Se ha sugerido zanamivir por vía intravenosa como alternativa en pacientes que no responden a oseltamivir o han desarrollado resistencia, pero pocas conclusiones pueden obtenerse de los pocos casos publicados, ya que en todos la utilización fue como tratamiento de rescate. Un reciente informe sobre 6.216 casos documentados y hospitalizados durante la pandemia en Estados Unidos comunica que solamente 8 pacientes recibieron zanamivir por vía intravenosa. En nuestro país, el uso de zanamivir por vía intravenosa fue anecdótico durante la pandemia (0,7%), mientras que se incrementó hasta el 6,4% (33 pacientes) durante la epidemia pospandemia de 2010. Este incremento en el uso no responde a la aparición de resistencias durante esta etapa, sino a la realización de un estudio de seguridad con zanamivir llevado a cabo durante ese periodo. Hasta disponer de más datos, zanamivir por vía intravenosa solo estaría indicado en pacientes con alta sospecha o confirmación de infección por virus de gripe A (H1N1)pdm09 resistentes a oseltamivir.

Ambos fármacos han sido bien tolerados en ensayos clínicos realizados. Los efectos adversos comunicados para el oseltamivir han sido fundamentalmente molestias gastrointestinales, probablemente debido a la rápida liberación del fármaco en el estómago. La incidencia de las náuseas pueden reducirse considerablemente si el medicamento se toma con alimentos. Los efectos adversos más frecuentemente comunicados en individuos tratados con zanamivir han sido diarrea, náuseas, y síntomas nasales, produciéndose éstos en la misma medida que en los que recibieron placebo. En un estudio en el que se utilizó el zanamivir en pacientes con infección por influenza, con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la frecuencia de cambios significativos en las tasas de flujo FEV1 o pico fue mayor en el zanamivir que en los tratados con placebo. Por esta razón, los individuos con estas condiciones pulmonares deben tener fácil acceso a un broncodilatador de acción rápida cuando se utiliza el



zanamivir, en prevención de un posible broncoespasmo debido al fármaco. A pesar del aumento significativo de la vida media de zanamivir en presencia de insuficiencia renal, la pequeña cantidad de fármaco absorbida a nivel sistémico no hace necesario un ajuste de la dosificación.

### **1.8.3 Eficacia.**

El zanamivir y el oseltamivir, los dos inhibidores de la neuraminidasa disponibles, han mostrado resultados similares en los ensayos clínicos. Estudios en los que se administró oseltamivir 28 horas después de la infección experimental, mostraron una reducción en la eliminación del virus, reducción de los síntomas, y disminución de la frecuencia de molestias en el oído medio en comparación con placebo <sup>111</sup>. Zanamivir administrado en gotas o spray como muy tarde 50 horas después de la infección también demostraron una reducción de la eliminación del virus, de los síntomas, secreciones nasales y molestias en el oído medio. Similares efectos se observaron con oseltamivir en adultos infectados experimentalmente con el virus de la gripe B <sup>112</sup>.

En estudios no experimentales en adultos sanos con infección no complicada, el tratamiento con oseltamivir iniciado dentro de las primeras 36 horas desde la aparición de los síntomas resultó en una reducción del 30% a 40% en la duración de los síntomas y la gravedad de la enfermedad y redujo las tasas de tos persistente <sup>113,114</sup>. Además, el tratamiento precoz está asociado con una reincorporación más temprana al trabajo u otras actividades cotidianas. De manera similar, el tratamiento precoz de la infección no complicada por los virus A o B con zanamivir inhalado, ha demostrado reducir aproximadamente de 0,8 a 1,5 días la duración de los síntomas y una más rápida vuelta a la vida normal <sup>115,116</sup>. También puede reducir la frecuencia de complicaciones, así como del uso de antibacterianos y de la estancia hospitalaria <sup>117</sup>.

#### 1.8.4 Resistencia antiviral.

El estudio de los virus resistentes a los antivirales ha puesto de manifiesto dos mecanismos de resistencia básicos que ejemplifican el papel interactivo de la HA y NA viral en la unión y liberación de las células infectadas. Ya han sido estudiadas mutaciones de la NA viral que impiden la unión de los fármacos <sup>118,119</sup>. Las mutaciones específicas que confieren resistencia son dependientes del tipo específico de NA, es decir, las mutaciones de resistencia más comúnmente observadas en N1 (por ejemplo, H274Y) son diferentes a las que se ven en la N2 (por ejemplo, R292K o E119V) o de la gripe B (por ejemplo, D198N). Además, dependiendo de la localización de la mutación, estos virus pueden ser específicamente resistentes a sólo un inhibidor <sup>120</sup>. Las mutaciones de resistencia en la NA podrían estar asociadas a características alteradas de la enzima con una reducción significativa de actividad <sup>121,122</sup>.

Un segundo tipo de mutación son las localizadas en la región de unión al receptor de la hemaglutinina. Éstas reducen la afinidad de la HA por su receptor, permitiendo la propagación del virus célula a célula en ausencia de actividad de la NA <sup>118,123</sup>. La generación es incluso posible en virus inhibidor-dependiente, en los que la afinidad por el receptor es aparentemente tan baja que la actividad de NA debe ser inhibida para permitir que el virus se una. Los virus resistentes con mutaciones en HA exhiben resistencia cruzada a estos fármacos in vitro, pero pueden conservar la sensibilidad en modelos animales. Además, muchos de estos virus también exhiben una reducida virulencia en animales.

Algunos virus resistentes parecen haber perdido fitness, con una reducción de sus niveles de replicación, una atenuación en animales, y una disminución de su capacidad de transmisión entre animales <sup>124–127</sup>. Por esto, había surgido la esperanza de que la resistencia en los inhibidores de NA no sería el mismo problema que limita a los

inhibidores de M2. En individuos tratados con oseltamivir raramente son aislados virus resistentes, observándose en menos del 2% de los adultos y 5,6% de los niños <sup>128</sup>.

Al comienzo de 2006, virus del subtipo H1N1, portadores de la mutación H274Y y resistentes a oseltamivir comenzaron a ser detectados en individuos sin historia de exposición a oseltamivir. Esos virus siguen siendo sensibles al zanamivir. Hasta marzo de 2009, prácticamente el 100% de los virus A(H1N1) aislados en los Estados Unidos eran resistentes a oseltamivir, aunque los virus H3N2 permanecen sensibles <sup>129</sup>. Sin embargo, el virus pandémico circulante A (H1N1) (S-OIV) es sensible al zanamivir y oseltamivir <sup>130</sup>, observándose algunas pocas cepas resistentes a oseltamivir, pudiendo entonces usar los medicamentos tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la infección.

Para la enfermedad causada por otros tipos de virus de la gripe, los patrones de resistencia emergentes complican el consenso en las recomendaciones para su tratamiento farmacológico. Los virus influenza B siguen siendo sensibles a zanamivir y oseltamivir y por lo tanto, ambos pueden usarse en estas infecciones. Hasta el momento no se han detectado virus influenza A resistentes a zanamivir, de modo que este fármaco goza de autorización y sigue siendo una opción para el tratamiento de individuos infectados con la gripe A. Oseltamivir también puede ser usado en infecciones por el virus influenza A (H3N2).

## **1.9 Intervenciones terapéuticas.**

### **1.9.1 Precocidad en la administración de oseltamivir.**

Según Ling LM. *et al.*, el uso precoz de oseltamivir puede disminuir el periodo de aclaramiento viral <sup>131</sup>. Por ello podría hacerse necesaria la toma de nuevas muestras respiratorias, a partir de los 7-10 días del inicio del cuadro, para confirmar la

negatividad de la rt-PCR y poder retirar las medidas de aislamiento y control de la infección, facilitando la vigilancia y asistencia de los pacientes críticos ventilados mecánicamente en habitaciones de aislamiento

Sin embargo, el verdadero impacto del tratamiento antiviral en pacientes críticos es difícil de valorar. Pocos estudios han evaluado el efecto del tratamiento antiviral sobre la mortalidad durante la pandemia de 2009. A diferencia de la gripe estacional, los casos graves de gripe A(H1N1)pdm09 tienen un comportamiento diferente, no solo porque afecta a personas más jóvenes, sino porque ha demostrado su capacidad para producir una afectación rápida y grave del pulmón, con desarrollo de SDRA y muerte por insuficiencia respiratoria refractaria. En este contexto especial, se hace difícil trasladar el impacto del tratamiento antiviral desde estudios donde los pacientes incluidos tienen una afectación leve o moderada por el virus de la gripe. En varios estudios se trata la influencia del tratamiento antiviral en la evolución de los pacientes críticos con infección por el virus de la influenza A (H1N1)pdm09 <sup>45,132-134</sup> pero con limitaciones metodológicas.

### **1.9.2 Uso de corticoides.**

Los corticosteroides exógenos son agentes con poderosos efectos antiinflamatorios utilizados para la modulación de la respuesta del huésped durante décadas. Si bien han estado clásicamente aceptados como tratamiento del shock séptico refractario <sup>135</sup>, estudios recientes cuestionan su beneficio en la supervivencia incluso a dosis bajas <sup>136</sup>. Por otro lado, la eficacia de los corticoides sistémicos ha sido ampliamente estudiada en el SDRA con un papel claro en las situaciones en las que el éste se precipita por un proceso de respuesta a corticosteroides (por ejemplo, la neumonía eosinofílica aguda), aunque el valor de la terapia con corticosteroides en la

mayoría de los casos sigue siendo incierto <sup>137,138</sup>, con un grado actual de evidencia para este síndrome de 2C <sup>139</sup>. En el caso de la gripe aviar (subtipo A, H5N1), el tratamiento coadyuvante con corticoides ha sido frecuentemente usado, aunque con resultados controvertidos <sup>140,141</sup> y sin demostrar beneficio en el resultado clínico de estos pacientes, ocasionando según algunos estudios, mayor incidencia de efectos adversos y de infecciones oportunistas <sup>142</sup>. En la infección humana por el virus pandémico A (H1N1)pdm09, los datos acerca del uso de terapia con corticosteroides y su influencia en la morbilidad siguen siendo escasos y controvertidos, aspecto sobre el que queremos arrojar luz con nuestro trabajo.

### **1.9.3 Ventilación mecánica no invasiva.**

Se entiende por ventilación mecánica no invasiva (VMNI) la que se realiza por medios artificiales pero sin intubación endotraqueal. La VMNI, al igual que la ventilación mecánica convencional, persigue incrementar el cambio cíclico de volumen de aire alveolar que se produce con los movimientos respiratorios y que constituye la ventilación. Este tipo de soporte ventilatorio se consigue mediante el uso de generadores externos de presión que van a modificar los gradientes fisiológicamente responsables del flujo aéreo entre alveolo y boca, pudiendo llevarse a cabo, bien con la aplicación de una presión subatmosférica en la superficie externa del tórax (ventilación con presión negativa) o bien creando una presión supraatmosférica a nivel del extremo proximal, abierto, de la vía aérea (ventilación con presión positiva). Habitualmente, este tipo de ventilación tiene una serie de ventajas con respecto a la invasiva. En primer lugar las relacionadas con la propia intubación y ventilación, como la aspiración de contenido gástrico, traumatismo a nivel de dientes, esófago, hipofaringe, etc., arritmias e hipotensión arterial, barotrauma, y en caso de ser necesaria la traqueostomía,

hemorragia, infección, mediastinitis, fístulas... .En segundo lugar, las relacionadas con la pérdida de mecanismos de defensa del tracto respiratorio como la colonización bacteriana, afectación ciliar, retención de secreciones, neumonía nosocomial o sinusitis. Y por último, las que tienen que ver con la extubación, como edema laríngeo con obstrucción de la vía aérea, estenosis traqueal o hemoptisis entre otras.

El papel de la VMNI en los pacientes críticos con infección por influenza A (H1N1)pdm09 es motivo de controversia. La recomendación del plan de contingencia de la SEMICYUC en función de la evidencia disponible en un primer momento fue la no recomendación del uso de VMNI en pacientes con fallo respiratorio agudo secundario a SDRA por el virus de la gripe A (H1N1)pdm09, salvo en casos aislados. Y aunque de manera general se recomienda intubar de forma precoz a este grupo de pacientes ante el mínimo dato de fracaso de la VMNI, el uso de este tipo de estrategia ventilatoria cuenta con muchas incertidumbres.

## **Capítulo 2. Hipótesis y Objetivos.**

### **2.1 HIPÓTESIS.**

Las hipótesis del estudio son:

1. La administración precoz de oseltamivir reduce la mortalidad de los pacientes críticos infectados por el virus influenza A (H1N1)pdm09.
2. El uso de terapia corticoidea puede contribuir a la optimización del manejo de la enfermedad grave por el virus influenza A (H1N1)pdm09 disminuyendo la mortalidad de estos pacientes.
3. La ventilación mecánica no invasiva es una estrategia válida en determinados pacientes con insuficiencia respiratoria asociada a la infección por el virus influenza A (H1N1)pdm09 porque evita la intubación con la consiguiente reducción de mortalidad.
4. Los pacientes críticos mayores de 64 años infectados por el virus influenza A (H1N1)pdm09, a pesar de lo inicialmente sugerido, muestran una presentación clínica de la enfermedad diferente y una mayor mortalidad que los pacientes más jóvenes..
5. La población de pacientes críticos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) infectados por el virus influenza A (H1N1)pdm09 tienen una presentación clínica y pronóstico diferentes al resto de pacientes.

## **2.2 OBJETIVOS.**

### **2.2.1 Objetivo general.**

Determinar la epidemiología, presentación clínica y factores pronósticos de la gripe A (H1N1)pdm09 en una cohorte de pacientes con dicha infección que precisan ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos por la gravedad de la enfermedad.

### **2.2.2 Objetivos específicos.**

1. Evaluar el impacto sobre la mortalidad y factores asociados del tratamiento tardío con oseltamivir en una cohorte de pacientes que requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos por gripe A (H1N1)pdm09 de presentación grave.
2. Estudiar el impacto en la morbi-mortalidad del tratamiento corticoideo coadyuvante a la infección grave por el virus influenza A (H1N1)pdm09.
3. Estudiar las características clínicas y pronóstico de los pacientes sometidos a ventilación mecánica no invasiva con infección grave por el virus influenza A (H1N1)pdm09 así como los factores pronósticos de fracaso de este tipo de soporte ventilatorio.
4. Determinar las diferencias en la epidemiología, presentación clínica y factores pronósticos de la gripe A (H1N1)pdm09 que afecta a mayores de 64 años con respecto a los adultos más jóvenes.



5. Determinar las diferencias en la epidemiología, presentación clínica y factores pronósticos de la gripe A (H1N1)pdm09 en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

## **PARTE II. MATERIALES Y MÉTODOS**

## **Capítulo 3. Metodología.**

### **3.1 Pacientes y diseño del proyecto.**

Para la realización de esta Tesis Doctoral, el diseño del estudio fue de tipo observacional de cohortes, prospectivo, no intervencionista y multicéntrico, incluyendo un total de 148 Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) repartidas por el total de las 17 comunidades autónomas del territorio nacional. Los datos fueron obtenidos de un registro voluntario, iniciativa de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), tras el primer caso en UCI comunicado. En esta cohorte, se incluyeron consecutivamente todos los pacientes diagnosticados de infección por el virus de influenza A (H1N1)pdm09 en todos los centros, los cuales son seguidos prospectivamente hasta el alta de la UCI o hasta el *exitus letalis*.

### **3.2 Criterios de inclusión y exclusión.**

Se incluyeron a los pacientes con fiebre de más de 38 °C, síntomas respiratorios como tos, dolor de garganta, sintomatología gripal típica, mialgia, o insuficiencia respiratoria aguda (IRA), que precisaron ingreso en UCI y con confirmación microbiológica de la presencia del virus influenza A (H1N1)pdm09 en una muestra de exudado nasofaríngeo tomada al paciente y analizada mediante técnicas de rt-PCR. De esta forma, cuando se cumplían todos los criterios de inclusión, el caso se consideraba confirmado y se incluía en el estudio.

### 3.3 Tamaño de la muestra.

En esta Tesis Doctoral hemos contado con datos procedentes de un número elevado de Hospitales, un total de 148 Unidades de Cuidados Intensivos en cada una de las cuales se trabajó con una base de datos individual durante el periodo de inclusión, comprendido entre la comunicación del primer caso de influenza A (H1N1)pdm09 en UCI y Enero del año 2011. Una vez finalizado ese periodo, se procedió a la fusión de todas las bases de datos para conformar la base global de análisis, en la que finalmente, y tras los procedimientos pertinentes de depuración y validación, se incluyeron un total de 1150 pacientes, tamaño muestral que nos garantiza la consecución de los objetivos planteados en este trabajo.

### 3.4 Variables recogidas en cada paciente.

Al ingreso y durante la estancia hospitalaria, se recogieron variables demográficas, comorbilidades, tiempo desde el inicio de la sintomatología y el ingreso hospitalario, antibioterapia previa al ingreso, resultados microbiológicos y hallazgos radiológicos.

Para determinar la gravedad de la enfermedad se calculó el índice APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)<sup>143</sup> en las primeras 24 horas de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Para determinar la presencia de fallo multiorgánico, también al ingreso se utiliza la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment scoring system*)<sup>144</sup>. Las patologías subyacentes se valoran con el índice de Charlson<sup>145</sup>.

Con respecto a la evolución, se recogieron parámetros analíticos de laboratorio, el desarrollo de fallo renal agudo durante la estancia del paciente en la UCI

categorizándolo mediante el índice AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) <sup>146</sup>, los eventos adversos durante la estancia en UCI, como la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) <sup>147</sup>, soporte con drogas vasoactivas o uso de terapia corticoidea <sup>148</sup>, terapias de reemplazo renal, ventilación mecánica, invasiva y no invasiva, desarrollo de infección nosocomial, de sepsis, sepsis grave o shock séptico, fecha de traslado desde UCI y fecha de alta o de fallecimiento en su caso.

Con respecto al tratamiento de la infección gripal, se registró el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la terapia antiviral, y dosis de la misma. Así mismo se recogieron variables referentes a la utilización de recursos, duración de la ventilación mecánica, depuración extra-renal, técnica de decúbito prono en pacientes con hipoxemia refractaria o utilización de técnicas diagnósticas de imagen como la radiografía de tórax o la tomografía axial computerizada (TAC).

### 3.5 Definiciones.

Todas las definiciones expuestas a continuación se establecieron al inicio del proyecto y con anterioridad a la recogida de los datos.

#### Diabetes

Pacientes con diabetes mellitus tipo I o tipo II que requieren tratamiento con insulina <sup>149</sup>.

#### Edad reproductiva

En mujeres, aquella edad comprendida entre los 15 y los 44 años <sup>66</sup>.

#### Insuficiencia cardíaca

Paciente con antecedentes de insuficiencia cardíaca grado IV de la NYHA <sup>143</sup>.

#### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Se define como el estado caracterizado por una limitación al flujo aéreo, generalmente progresiva y que no es complementamente reversible <sup>150</sup>.

#### Insuficiencia renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de deterioro renal determinada como una tasa de filtración glomerular menor de 60 ml/min durante tres o más meses, independientemente de la causa <sup>143</sup>.

### Enfermedad hematológica

Se define como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma, enfermedad injerto contra huésped, o post-trasplante de médula ósea.

### Inmunosupresión

Se definió como cualquier inmunodeficiencia primaria o inmunodeficiencia secundaria a virus de inmunodeficiencia humana (VIH), malignidad activa, inmunodeficiencia secundaria al tratamiento con radiación o uso de fármacos citotóxicos o corticosteroides (dosis diaria > 40 mg de prednisolona o su equivalente durante más de 2 semanas), enfermedad inmunológica, trasplante de órgano sólido, y la enfermedad hematológica.

### Obesidad

El índice de masa corporal (IMC) se define como el cociente entre la masa (en kilogramos) y la altura (en centímetros) elevada al cuadrado. Se clasifica a los pacientes como obesos cuando el IMC es mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>.

### Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Es definida según las guías de práctica clínica de la *American Thoracic Society and the Infectious Disease of America* <sup>151</sup>, incluyéndose aquellas que se diagnosticaron hasta el 2º día de hospitalización. Las infecciones de manifestación posterior en el tiempo se consideran nosocomiales <sup>74</sup>.

### Neumonía viral primaria

La neumonía viral primaria se define en los pacientes que presentan enfermedad con distrés respiratorio agudo y opacidades en dos o más lóbulos pulmonares con cultivos de muestras respiratorias y sanguíneas negativos, durante la fase aguda de la infección por el virus influenza. Se considera un caso confirmado de neumonía viral por gripe A, si además de lo expuesto anteriormente, se confirma la identificación del virus A (H1N1)pdm09 por técnicas de PCR en tiempo real o por cultivo virológico.

### Neumonía viral más co-infección bacteriana

Se define en los pacientes con confirmación microbiológica de infección por virus de la gripe y con persistencia de la fiebre, aumento de la tos y producción de esputo purulento, con cultivo bacteriano de muestra respiratoria o sanguínea positivo <sup>74</sup>.

### Insuficiencia renal aguda

El estado de gravedad del fallo renal agudo en el paciente crítico con infección por el virus influenza A (H1N1)pdm09 fue diagnosticado acorde al nivel de filtrado glomerular según los criterios actualizados del índice AKIN, es decir, un descenso brusco (en menos de 48 horas) de la función renal, actualmente definido como un incremento en los valores absolutos de creatinina sérica de 0,3 mg/dl, o un incremento del 50% (1.5 veces el nivel basal) o una reducción en la producción de orina (oliguria documentada de <0,5 ml/kg/hora durante más de 6 horas). La gravedad del fallo renal agudo fue clasificada como estado I (incremento del nivel de creatinina sérica >150% a 200% (de 1,5 a 2 veces incrementada) o 0,3 mg/dl), estado II (nivel de creatinina sérica >200% a 300% (de 2 a 3 veces de incremento) y estado III (nivel de creatinina sérica



>300% (más de 3 veces) o necesidad de Terapia Renal Sustitutiva (TRS). Alternativamente, el estado III puede ser definido por un incremento en el nivel de creatinina sérica de 0.5 mg/dl desde valores de 4.0 mg/dl <sup>146</sup>.

#### Tratamiento antiviral

La terapia antiviral se considera efectiva si se usa un agente activo (oseltamivir) frente al virus influenza A (H1N1)pdm09 <sup>73</sup>. Se considera administración precoz con oseltamivir la que se instaura dentro de los dos primeros días desde el inicio de los síntomas y tratamiento tardío si se inicia 2 días o más después del inicio de los síntomas <sup>108</sup>. La pauta posológica recomendada por la OMS consiste en la administración de 75 mg del agente antiviral oseltamivir cada 12 horas o en casos graves de 150 mg cada 12 h. <sup>152</sup>.

#### Tratamiento corticoideo

Consideramos tratamiento con corticoides el uso de dosis equivalentes a 15 mg o más de metilprednisolona por día de estancia en la UCI desde la admisión en esta unidad <sup>148</sup>. También se recogió la duración del tratamiento y la dosis diaria total del mismo.

#### Shock

El shock es definido como la necesidad de soporte con fármacos vasopresores durante 25 minutos después de la reposición con fluidos en el momento de la admisión en la UCI <sup>153</sup>.

### Ventilación mecánica en posición decúbito prono

Posición anatómica del cuerpo empleada en caso de hipoxemia por SDRA que se ha demostrado reduce la mortalidad en pacientes con hipoxemia grave <sup>154</sup>.

### Mortalidad

Se definió la mortalidad cruda como la ocurrida durante el tiempo de estancia en la UCI. Los análisis realizados en esta tesis han sido llevados a cabo tomando esta mortalidad como variable dependiente.

### **3.6 Manejo y seguimiento.**

El manejo de los pacientes está basado en las guías de práctica clínica <sup>151,155</sup>. Los pacientes son ingresados en la UCI, ya sea porque son candidatos potenciales para la ventilación mecánica y/o porque se encuentran en una situación inestable que requiere de cuidados médicos intensivos o de enfermería <sup>156,157</sup>. Pero en cualquier caso, los criterios de admisión en UCI y todas las decisiones referentes al tratamiento de los pacientes, incluyendo la necesidad de soporte ventilatorio, tratamiento antibacteriano, antiviral o corticoideo están sujetos al criterio del clínico responsable.

En los pacientes con sospecha de neumonía, la radiografía de tórax es considerada la técnica de elección para su diagnóstico cuando las características clínicas y microbiológicas acompañan. Se precisa demostrar la presencia de un infiltrado mediante la radiografía u otra técnica de imagen para el diagnóstico de neumonía en al menos uno de los cuatro cuadrantes pulmonares <sup>151,158</sup>.

### **3.7 Diagnóstico etiológico.**

El esquema diagnóstico establecido consistía en primer lugar, en la realización de frotis mediante hisopos nasofaríngeos al ingreso en la UCI así como el aspirado traqueobronquial, obtenido inmediatamente después de la intubación orotraqueal para la aspiración de secreciones del tracto respiratorio inferior.

Se realizaba la rt-PCR <sup>159,160</sup> según el criterio de las guías publicadas por los CDC <sup>161</sup> en cada hospital, y en aquellos centros que carezcan de los medios, se enviaba la muestra para su análisis al centro de referencia. La PCR es la base de muchas técnicas actuales de biología y genética molecular. En sólo unas horas, puede amplificar una sola molécula de ADN un millón de veces. Fragmentos de ADN de aproximadamente

50 pares de bases (pb) pueden ser amplificados a más de 10 kilobases (kb), incluso desde cantidades de partida infinitamente pequeñas de ADN genómico. Tienen que cumplirse dos condiciones para que la técnica pueda llevarse a cabo: la existencia de ADN-polimerasas termoestables purificadas o clonadas a partir de microorganismos, y la capacidad de sintetizar cebadores de oligonucleótidos específicos de 20 a 30 residuos.

Los hemocultivos y las determinaciones serológicas se realizaban de rutina en el momento de ingreso en la UCI. En los hemocultivos siempre se realizaban al menos dos tandas: cada una con tres parejas o *sets*, y cada pareja con dos frascos, uno para aerobios y otro para anaerobios. Cada *set* contenía al menos 10 cc de sangre (5-7 cc en cada frasco) y las extracciones de cada *set* separadas en el tiempo entre 10 y 30 minutos. Se analizaron muestras séricas pareadas para evidenciar la presencia de la proteína fijadora del complemento de especies de *Chlamydia*, *Coxiella burnetii* , y *Mycoplasma pneumoniae*.

Las pruebas microbiológicas para determinar la etiología de la infección en pacientes con neumonía comunitaria incluyen determinaciones urinarias de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* (Card test, BinaxNOW® Urinary Antigen Test; Alere Co, USA), hemocultivos y muestras respiratorias, y muestras de líquido pleural si fuera necesario <sup>162</sup>. La identificación de la especie bacteriana presente y el test de sensibilidad se realizó mediante métodos estándares, basados en las guías locales de cada Hospital participante.

### 3.8 Análisis estadístico.

La recogida prospectiva de los datos de esta Tesis Doctoral se registró en las diferentes bases de datos de cada centro participante y una vez que se hubieron recopilado todos los datos, se realizó una fusión de dichas bases en una única. Esta base de trabajo aún no estaba lista para el análisis puesto que previamente al análisis estadístico de los datos, hubo que proceder a la validación de la base de datos con el objetivo de detectar y corregir posibles anomalías, inconsistencias, o errores en la misma. Se comprobó la consistencia de los datos variable a variable detectando valores posiblemente incorrectos (erróneos, desconocidos o mal introducidos) y la consistencia de las variables relacionadas. En definitiva, es necesario certificar que todos los datos reflejan fielmente lo recogido en nuestro CRD y a la vez, que estos CRD contienen datos fieles a lo ocurrido.

Para la consecución de los objetivos de este estudio, se realizará los siguientes análisis estadísticos.

*Análisis univariante.* Las variables cuantitativas son expresadas como mediana y rango intercuartilico o media  $\pm$  desviación típica según se ajusten o no a una distribución normal basándonos en las pruebas de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk en función del tamaño muestral. En cuanto a las variable cualitativas, se expresan con su distribución y frecuencia mediante relación porcentual.

*Análisis bivalente.* Analizamos la relación entre variables cuantitativas según las pruebas estadísticas paramétricas, t-Student, ó no paramétricas U-Man-Whitney, en función de si sus distribuciones son o no normales. Para las asociaciones de las variables cualitativas usamos la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson o el estadístico exacto de Fisher. Se aplicó la corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples.

*Análisis multivariante.* Para poder diferenciar la potencia de las asociaciones encontradas en el análisis bivariante, sin interacción de otros factores de confusión, se realizó una regresión logística, paso a paso hacia atrás ajustada por el estadístico de Wald. Evaluamos la colinealidad de las distintas covariables introducidas en el modelo mediante el coeficiente de correlación de Pearson en una matriz de correlaciones, así mismo se evaluó la bondad de ajuste del modelo mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow y el coeficiente de R<sup>2</sup> de Nagelkerke. Para todas las pruebas anteriormente mencionadas, se consideraron estadísticamente significativas, cuando alcanzaban un valor de  $p$  bilateral, inferior al 5%. Todos estos cálculos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS v 19 (Chicago, Illinois).

### **3.9 Implicaciones éticas.**

Todos los datos evaluados en el presente estudio, se han recogido de fuentes indirectas, historia clínica, historia clínica digital, e informes de microbiología, sin necesidad de obtener más datos personales del paciente que los necesarios para un correcto diagnóstico y tratamiento de su proceso. Los investigadores, se comprometen en todo caso a garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos, velando en todo momento por cumplir con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre. Así mismo, fueron observados los requisitos éticos y legales para cumplir los principios de la Buena Práctica Clínica en la realización de esta investigación clínica y la Declaración de Helsinki.

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Joan XXIII (Tarragona). Todos los datos pertenecientes a los pacientes permanecen en el anonimato y no se hizo necesario consentimiento informado tanto por la naturaleza observacional del estudio como por el hecho de que la actividad respondió a un problema de salud pública emergente de primer orden. Todas las pruebas diagnósticas y procedimientos realizados así como el criterio de ingreso en UCI estaban sujetos al criterio del clínico responsable del paciente y siempre dentro de la práctica clínica habitual.

### **PARTE III. RESULTADOS**



## Capítulo 4. Descripción de la cohorte.

### 4.1 Características epidemiológicas.

Tras la finalización de la inclusión en Enero de 2011, se habían registrado un total de 1185 casos, de los que se perdieron el seguimiento en 35 de ellos, quedando una base de datos con 1150 casos analizables. Las características epidemiológicas y microbiológicas de la cohorte, están descritas en la **Tabla 3**. Analizados globalmente, el 60,5% fueron pacientes de sexo masculino, con una edad media de 47 años, constituyendo el grupo de pacientes con 65 años o más, un 12,3% del total (142 pacientes).

En el total de pacientes, la gravedad basal al ingreso en UCI fue, de media, 14,7 puntos en la escala APACHE II, mientras que el SOFA, indicador del fallo de órganos fue de 5,8 puntos de media.

Como enfermedades subyacentes a destacar, la obesidad (35,4%), la EPOC (18,6%) y el estado de inmunosupresión (15,2%), fueron las más frecuentemente observadas.

Del total de 1150 casos, 719 (62,5%) fueron infecciones ocasionadas por la cepa del virus influenza A (H1N1)pdm09 de la temporada 2009-2010 y 431 (37,5%) por la cepa del año 2010-2011. De todos ellos, recibieron tratamiento con oseltamivir 1127 pacientes (98%), siendo administrado éste precozmente en 236 de esos pacientes (20,9%).

La terapia corticoidea fue utilizada en 509 pacientes (45,2%), mientras que el tratamiento con agentes vasopresores fue necesario en 561 (49,8%) pacientes.

En relación a la función renal de estos pacientes, 262 (23,3%) desarrollaron fallo renal agudo durante su estancia en UCI, de los cuales, 142 (54,2%) fueron fracasos

clasificados como estadio III del AKIN. Un 9,6% de los pacientes (109 pacientes) requirieron hemodiafiltración veno-venosa continua y 51 pacientes (4,5%) hemodiálisis.

Un total de 184 pacientes (16,2%) sufrieron co-infección de etiología bacteriana simultánea al virus influenza, siendo los gérmenes más frecuentemente aislados, *Streptococcus pneumoniae* (49,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (9,1%) y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (6,6%).

Durante la estancia en UCI de los pacientes, la neumonía viral primaria por influenza fue observada en 789 pacientes (68,9%), mientras que la neumonía bacteriana en 203 pacientes (17,7%). Los resultados de las radiografías de tórax realizadas indicaron que 265 pacientes (23,5%) tenían afectación en los cuatro cuadrantes pulmonares. Un total de 873 pacientes (76,2%) requirieron algún tipo de soporte ventilatorio, siendo la ventilación no invasiva empleada en 329 pacientes (28,7%) y la ventilación mecánica invasiva en 735 pacientes (64,2%). Un total de 84 pacientes (9,6%) desarrollaron neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM).

Del total de los pacientes incluidos en nuestra cohorte, 267 (23,2%) fallecieron durante su estancia en UCI y en 235 de estos casos (88%), el desenlace tuvo lugar después de las primeras 48 horas desde el momento de la hospitalización.

<b>Tabla 3. Características demográficas de la cohorte de pacientes con enfermedad grave por influenza a estudio.</b>		
<b>Datos Demográficos</b>	<b>N 1150 (%)</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>
Sexo masculino, n (%)	696/1145(60,7)	57,9%-63,5%
Edad, Media $\pm$ DE	47 $\pm$ 14,6	45,9-47,6
Edad $\geq$ 65 años	142/1150(12,3)	10,5%-14,3%
APACHE II	14,7 $\pm$ 7,4	14,2-15,1
SOFA	5,8 $\pm$ 3,7	5,6-6,01
Embarazo	51/1137(4,5)	3,3%-5,7%
<b>Enfermedades subyacentes</b>		
Insuficiencia renal crónica	69/1137(6,1)	4,8%-7,6%
Enfermedad hematológica	89/1137(7,8)	6,4%-9,5%
Obesidad	403/1137(35,4)	32,7%-38,2%
EPOC	211/1137(18,6)	16,4%-20,9%
Inmunosupresión	173/1137(15,2)	10,3%-14,7%
Diabetes Mellitus	153/1137(13,5)	11,6%-15,5%
Insuficiencia cardíaca	92/1137(8,1)	6,6%-9,8%
<b>Estado de inmunización</b>		
Vacuna	26/432(6)	3,7%-8,3%
<b>Tipo de Gripe</b>		
Gripe 2009	719/1150(62,5)	59,7%-65,2%
Gripe 2010-2011	431/1150(37,5)	34,8%-40,3%
<b>Diagnósticos de ingreso</b>		
Neumonía viral primaria	789/1145(68,9)	66,2%-71,5%
EPOC reagudizada	74/1143(6,5)	5,2%-8,0%
Neumonía viral más co-infección bacteriana	203/1145(17,7)	15,6%-20,0%
Otros	84/1150(7,3)	5,9%-8,9%
<b>Tratamiento antiviral</b>		
Oseltamivir	1131/1150(98,3)	97,4%-98,9%
Oseltamivir tardío	891/1127(79,1)	76,6%-81,3%
Dosis ost. 75mg/12h	385/1111(34,7)	31,9%-37,5%
Dosis ost. 150mg/12h	726/1111(65,3)	62,5%-68,1%
<b>Tratamiento de soporte</b>		
Vasopresores	561/1126(49,8)	46,9%-52,7%
Corticosteroides	509/1127(45,2)	42,2%-48,1%
Ventilación mecánica en decúbito prono	186/1125(16,5)	14,5%-18,8%
<b>Eventos en UCI</b>		
Fallo renal agudo	262/1123(23,3)	20,9%-25,8%
✓ Stage I del AKIN	82/262(31,3)	25,9%-37,1%
✓ Stage II del AKIN	38/262(14,5)	10,7%-19,2%
✓ Stage III del AKIN	142/262(54,2)	48,1%-60,1%
Hemodiálisis	51/1138(4,5)	3,4%-5,8%
HFVVC	109/1138(9,6)	8,0%-11,4%
Infección nosocomial	65/1143(5,7)	4,5%-7,2%
<b>Opacidades pulmonares</b>		
✓ 3 cuadrantes	248/1129(22)	19,6%-24,4%
✓ 4 cuadrantes	265/1129(23,5)	21,1%-26,0%
Soporte ventilatorio*	873(75,9)	73,7%-78,6%
✓ VMI	544(47,3)	45,3%-50,9%
✓ VMNI	329(28,6)	26,2%-31,4%
NAVM	84 (7,3)	6,5%-9,8%
<b>Evolución</b>		
Estancia UCI	14 $\pm$ 15,1	13,1-14,9
Estancia hospitalaria	21 $\pm$ 18,3	19,9-22,1
Mortalidad global	267/1150(23,2)	20,8%-25,7%
Mortalidad post 48 horas	235/267(88,0)	83,6%-91,4%

\*Contabilizados los casos de VMNI y VMI inicial, sin considerar los intubados post-fracaso de la VMNI.

## 4.2 Análisis bivariante de mortalidad global.

Antes de entrar a estudiar los factores concretos que constituyen los objetivos de nuestro trabajo, realizamos un análisis comparativo de factores asociados a mortalidad en la cohorte total de pacientes que se puede ver en la **Tabla 4**.

Al comparar los pacientes que fallecieron durante su estancia en UCI, con los supervivientes, encontramos que la gravedad al ingreso evaluada por el APACHE II fue significativamente mayor en aquellos [19(14-26) vs. 12(9-17);  $p<0,001$ ]. Los pacientes de 65 años o más tuvieron mayor mortalidad global que los más jóvenes (33,1% vs. 21,8%;  $p<0,001$ ). En cuanto a la posología del fármaco antiviral, no hubo diferencias en la tasa de mortalidad según se administraran 75 mg cada 12 h o 150 mg cada 12h. [20,5% vs. 23,5%; OR=1,2; IC95% (0,8-1,6);  $p=0,23$ ].

Las variables asociadas a mortalidad fueron la edad mayor de 65 años, con una mortalidad del 33,1%, enfermedades subyacentes como la insuficiencia renal crónica (39,1%), enfermedad hematológica (57,3%), estado de inmunosupresión (50,9%) y la infección por la cepa 2010-2011 (28,8%). En cuanto al tratamiento farmacológico, la administración de oseltamivir de forma tardía tuvo una mortalidad asociada del 24,7%, el uso de drogas vasoactivas un 36,5% y la terapia corticoidea una mortalidad del 27,1%.

Otras variables asociadas a mortalidad fueron el fracaso renal agudo (47,3%) así como el fallo renal estadio III del AKIN (64,8%), el decúbito prono (50,5%) y la neumonía bacteriana (35,5%). En cuanto a variables relacionadas con la situación respiratoria, se encontraron como factores de mal pronóstico la NAVM con una mortalidad del 38,1%, afectación de los 4 cuadrantes pulmonares (37%), la VMI (34,7%) y el fracaso de la VMNI con una mortalidad global del 36%.

Tabla 4. Análisis bivariante de factores de riesgo para mortalidad cruda durante la estancia en UCI en la cohorte total.				
	Total Cohorte N = 1150	Vivos N = 883 (%)	Fallecidos N = 267 (%)	OR (IC 95%)
Datos demográficos				
Sexo masculino, n (%)	696(60,5)	519/696(74,6)	177/696(25,4) <sup>2</sup>	1,4(1,02-1,81)
Edad, Media ± DE	47±14,6	46±14,3	49,5±15,3 <sup>1</sup>	--
Edad ≥65 años	142(12,3)	95/142(66,9)	47/142(33,1) <sup>2</sup>	1,7(1,2-2,5)
APACHE II (Mediana, RIQ)	14(9-19)	12(9-17)	19(14-26) <sup>2</sup>	--
SOFA	5,8±3,7	5±3,1	8,5±3,1 <sup>2</sup>	--
Embarazo	51/1137(4,5)	42/51(82,3)	9(17,6)	0,7(0,3-1,4)
Enfermedades subyacentes				
Número comorbilidades	1(0-2)	1(0-2)	1(1-2) <sup>2</sup>	--
Insuficiencia renal crónica	69(6)	42/69(60,9)	27/69(39,1) <sup>2</sup>	2,2(1,3-3,7)
Enfermedad hematológica	89(7,7)	38/89(42,7)	51/89(57,3) <sup>2</sup>	5,2(3,4-8,2)
Obesidad	403(35)	313/403(77,7)	90/403(22,3)	0,9(0,7-1,2)
EPOC	211(18)	162/211(76,8)	49/211(23,2)	1(0,7-1,4)
Inmunosupresión	173(15,2)	85/173(49,1)	88/173(50,9) <sup>2</sup>	4,6(3,3-6,5)
Diabetes Mellitus	153(13)	117/153(76,5)	36/153(23,5)	1,02(0,7-1,5)
Insuficiencia cardíaca	92(8)	64/92(69,6)	28/92(30,4)	1,5(0,9-2,3)
Estado de inmunización				
Vacuna	26(2,3)	20/26(76,9)	6/26(23,1)	0,7(0,3-1,8)
Tipo de Gripe				
Gripe 2009	719(62)	576/719(80,1)	143/719(19,9)	1,6(1,2-2,1)
Gripe 2010-2011	431(37,5)	307/431(71,2)	124/431(28,8) <sup>2</sup>	
Diagnósticos de ingreso				
Neumonía viral primaria	789(69)	606/789(76,8)	183/789(23,2)	0,9(0,7-1,3)
Neumonía viral más co-infección bacteriana	203(17,6)	131/203(64,5)	72/203(35,5) <sup>2</sup>	2,1(1,5-2,9)
EPOC reagudizada	74(6,4)	67/74(90,5) <sup>2</sup>	7/74(9,5)	0,3(0,1-0,7)
Otros	84(7,3)	64(7,2)	20(7,5)	0,9(0,5-1,6)
Tratamiento antiviral				
Oseltamivir	1131(98)	872/1131(77,1)	259/1131(22,9)	0,4(0,2-1,03)
Oseltamivir tardío	891(77,4)	671/891(75,3)	220/891(24,7) <sup>2</sup>	1,7(1,2-2,5)
Dosis ost. 75mg/12h	385/1111(34,7)	306(79,5)	79(20,5)	1,2(0,8-1,6)
Dosis ost. 150mg/12h	726/1111(65,3)	554(76,3)	172(23,7)	
Tratamiento de soporte				
Vasopresores	561(49)	356/561(63,5)	205/561(36,5) <sup>2</sup>	4,9(3,6-6,8)
Corticosteroides	509(44)	371/509(72,9)	138/509(27,1) <sup>2</sup>	1,5(1,2-2,1)
Antimicrobiano empírico	788(68,5)	614/788(77,9)	174/788(22,1)	0,8(0,6-1,07)
Ventilación mecánica en decúbito prono	186(16)	92/186(49,5)	94/186(50,5) <sup>2</sup>	4,6(3,3-6,5)
Eventos en UCI				
Fallo renal agudo	262(23)	138/262(52,7)	124/262(47,3) <sup>2</sup>	4,8(3,6-6,5)
✓ Stage III	142(12)	50/142(35,2)	92/142(64,8) <sup>2</sup>	8,9(6,1-13,1)
Hemodiálisis	51(4,4)	16/51(31,4)	35/51(68,6) <sup>2</sup>	8,2(4,5-15,1)
HFVVC	109(9,4)	34/109(31,2)	75/109(68,8) <sup>2</sup>	9,8(6,4-15,2)
Opacidades pulmonares				
✓ 3 cuadrantes	248(21,6)	192/248(77,4)	56/248(22,6)	0,9(0,7-1,3)
✓ 4 cuadrantes	265(23)	167/265(63)	98/265(37) <sup>2</sup>	2,6(1,9-3,5)
Soporte ventilatorio	873(76)	613/873(70,2)	260/873(29,8) <sup>2</sup>	16,1(7,5-34,5)
✓ VMI	735(64)	480/735(65,3)	255/735(34,7) <sup>2</sup>	17,6(9,7-31,9)
✓ VMNI	329(28,6)	254/329(77,2)	75/329(22,8)	0,9(0,7-1,3)
Fracaso de la VMNI	186(16)	119/186(64)	67/186(36) <sup>2</sup>	2,4(1,7-3,4)
NAVM	84(7,3)	52/84(61,9)	32/84(38,1) <sup>2</sup>	2,1(1,3-3,4)

<sup>1</sup> p<0,05 <sup>2</sup> p<0,001

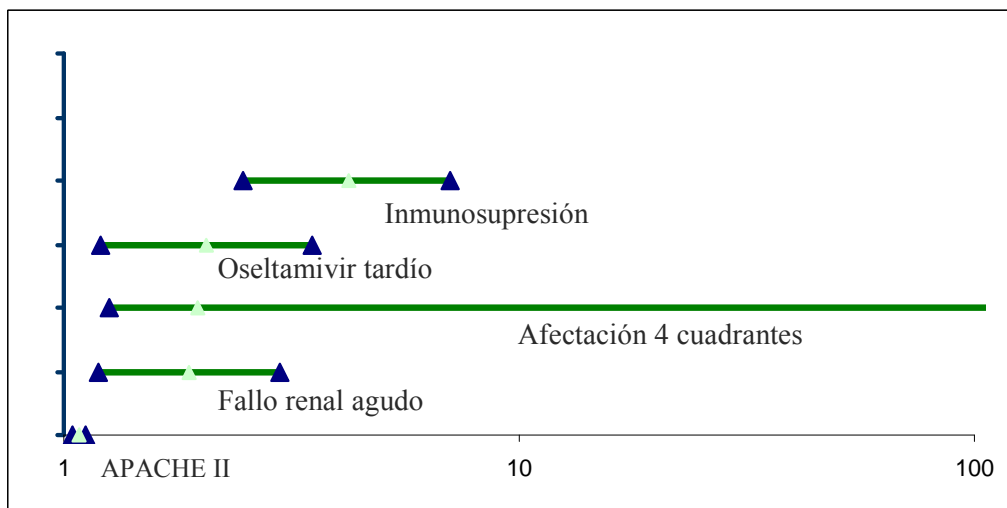
### 4.3 Análisis multivariante de factores pronósticos para mortalidad en la cohorte total.

Para comprobar la independencia de la asociación con mortalidad de los factores estudiados en el análisis bivalente, realizamos una regresión logística ajustada por el estadístico de Wald.

Tabla 5. Análisis multivariante de factores pronósticos de mortalidad cruda durante la estancia en UCI en la cohorte total.				
Mortalidad	No Ajustado OR (IC 95%)	P	Ajustado OR (IC 95%)	P
NAVM	0,96(0,49-1,86)	0,91		
Enfermedad hematológica	0,83(0,31-2,16)	0,46		
Corticosteroides	1,06(0,69-1,62)	0,78		
Vasopresores	0,94(0,58-1,53)	0,83		
Insuficiencia renal crónica	0,50(0,19-1,30)	0,16		
Fracaso VMNI	1,41(0,89-2,25)	0,14		
Edad $\geq 65$ años	1,42(0,77-2,63)	0,25		
Inmunosupresión	4,85(2,21-10,62)	<0,001	4,20(2,48-7,08)	<0,001
Oseltamivir tardío	2,14(1,23-3,71)	0,007	2,05(1,20-3,50)	0,009
Fallo renal agudo	2,08(1,27-3,40)	0,003	1,89(1,19-2,99)	0,006
Opacidad en 4 cuadrantes	2,11(1,33-3,37)	0,002	1,97(1,26-3,07)	0,003
APACHE II	1,08(1,04-1,12)	<0,001	1,08(1,05-1,12)	<0,001

De todos los factores de riesgo que se habían asociado con una mayor mortalidad en el análisis anterior, se asociaron de forma independiente con mortalidad en la UCI, el estado de inmunosupresión del paciente [OR=4,20; IC95% (2,48-7,08)], el fallo renal agudo [OR=1,89; IC95% (1,19-2,99)], la afectación de los 4 cuadrantes pulmonares [OR=1,97; IC95% (1,26-3,07)] y gravedad al ingreso medida con el índice APACHE II [OR=1,08; IC95% (1,05-1,12)]. Cabe destacar la administración tardía de oseltamivir como factor independiente de mortalidad en estos pacientes [OR=2,05; IC95% (1,20-3,50)]. El uso de corticosteroides como terapia adyuvante no está asociado de manera independiente a una menor mortalidad en estos pacientes.

La **figura 1** muestra una representación tipo ‘Forest-Plot’ con odds-ratio (OR) e intervalos de confianza (IC95%), de la magnitud de efecto de los factores de mal pronóstico determinados con el modelo de regresión.



**Figura 1.** Representación tipo “Forest plot” de las odds y sus IC95% correspondientes, de los factores independientemente asociados a mortalidad según el modelo de regresión logística realizado.

## **Capítulo 5. Estudio de la terapia antiviral precoz con oseltamivir.**

### **5.1 Características basales de la población tratada de manera precoz.**

En este punto de nuestro trabajo, analizamos las características de los pacientes que reciben tratamiento antiviral con oseltamivir de forma precoz y qué factores pueden asociarse a mortalidad en el grupo de pacientes tratados tardíamente.

Se trataron de dentro de las primeras 48 horas tras la aparición de los síntomas 236 pacientes (20,9%), con una edad mediana de 49 años, siendo 135 de ellos (57,4%) de sexo masculino. Como comorbilidades, sólo la EPOC tuvo mayor prevalencia en el grupo de tratados precozmente (23,7% vs. 17,1%). Por el contrario, la obesidad fue más frecuentemente observada en el grupo de pacientes con oseltamivir tardío (28% vs. 38%). En todas las demás comorbilidades no hubo diferencias entre los dos grupos.

Durante su estancia, estos pacientes con tratamiento precoz con oseltamivir tuvieron una menor incidencia de fallo renal agudo (17,6% vs. 24,6%), menos días de ventilación mecánica (4,0-11 vs. 7,1-15) y menos días de estancia en UCI (7,3-16 vs. 10,4-19) así como una menor tasa de mortalidad global (16,1% vs. 24,7%). Los detalles de este análisis se ven en la **Tabla 6**.



<b>Tabla 6. Descripción de características básicas en pacientes con tratamiento antiviral precoz.</b>				
	<b>Total Cohorte N = 1127</b>	<b>Ost ≤48 h N = 236 (%)</b>	<b>Ost &gt;48 h N = 891 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Características basales</b>				
Sexo masculino n (%)	680(60,6)	135(57,4)	545(61,4)	1,18(0,88-1,58)
Edad (Mediana,RIC)	47(36-56)	49(36-57)	46(36-56)	--
Edad ≥65 años	133(11,8)	30(12,7)	103(11,6)	0,89(0,58-1,38)
APACHE II	14(9-19)	14(10-20)	13(9-18)	--
SOFA	5(3-8)	5(3-7)	5(3-8)	--
<b>Enfermedades subyacentes</b>				
Número de comorbilidades	1(0-2)	1(1-2)	1(0-2)	--
Insuficiencia renal crónica	65(5,8)	10(4,3)	55(6,2)	1,47(0,74-2,94)
Enfermedad hematológica	88(7,9)	25(10,8)	63(7,1)	0,63(0,39-1,03)
Obesidad	400(35,9)	65(28)	335(38) <sup>1</sup>	1,57(1,14-2,16)
EPOC	206(18,5)	55(23,7) <sup>1</sup>	151(17,1)	0,66(0,46-0,94)
Inmunosupresión	170(15,3)	39(16,8)	131(14,9)	0,86(0,58-1,27)
Diabetes Mellitus	147(13,2)	36(15,5)	111(12,6)	0,78(0,52-1,17)
Insuficiencia cardíaca	86(7,7)	17(7,3)	69(7,8)	1,07(0,61-1,86)
<b>Diagnósticos de ingreso</b>				
Neumonía viral primaria	779(69,4)	151(64,5)	628(70,7)	1,32(0,97-1,80)
EPOC reagudizada	72(6,4)	21(9,1)	51(5,7)	0,61(0,36-1,04)
Neumonía viral más co-infección bacteriana	203(17,7)	32(13,7)	167(18,8)	1,46(0,97-2,20)
<b>Tratamiento de soporte</b>				
Vasopresores	546(49,5)	105(45,7)	441(50,5)	1,21(0,90-1,62)
Corticoides	501(45,3)	113(48,5)	388(44,4)	0,85(0,63-1,13)
Ventilación mecánica en decúbito prono	182(16,5)	30(13)	152(17,4)	1,40(0,92-2,14)
<b>Eventos en UCI</b>				
Fallo renal agudo	255(23,1)	41(17,6)	214(24,6) <sup>1</sup>	1,53(1,05-2,21)
Terapia renal sustitutiva	127(11,4)	19(8,2)	108(12,2)	1,57(0,94-2,61)
Infección nosocomial	63(5,6)	19(8,2)	44(5)	0,58(0,33-1,02)
VMI	718(64)	136(57,9)	582(65,6) <sup>1</sup>	1,38(1,03-1,86)
VMNI	320(28,5)	71(30,2)	249(28,1)	0,90(0,65-1,23)
Días de VM	6(0-15)	4(0-11)	7(1-15) <sup>1</sup>	--
NAVM	84(7,4)	16(6,7)	68(7,6)	1,14(0,65-2,02)
Al menos 1 cuadrante en RX	1012(91,3)	201(85,5)	811(92,9) <sup>2</sup>	0,45(0,28-0,70)
Los 4 cuadrantes en RX	260(23,5)	50(21,3)	210(24,1)	1,17(0,82-1,66)
Estancia en UCI	9(4-18)	7(3-16)	10(4-19) <sup>1</sup>	--
Estancia hospitalaria	15(9-28)	12(8-24)	16(9-29) <sup>1</sup>	--
Mortalidad global	258(22,9)	38(16,1)	220(24,7) <sup>1</sup>	1,70(1,16-2,49)

<sup>1</sup>p<0,05 <sup>2</sup>p<0,001

## **5.2 Análisis bivalente de mortalidad en pacientes tratados tardíamente.**

En el primer capítulo de esta Tesis Doctoral, en el análisis de nuestra cohorte total, el tratamiento precoz con oseltamivir resultó ser factor protector de mortalidad. Es por esto que ahora nos planteamos el estudio de aquellos pacientes en los que el antiviral se administra tardíamente para ver qué factores se asocian a un peor pronóstico.

Los pacientes con tratamiento tardío con oseltamivir, un total de 891 (79,1%) tuvieron una mortalidad global del 24,7%, siendo factores asociados a la misma un mayor APACHE II (18, 13,5-25 vs. 12, 8-16) y SOFA (8, 5-11 vs. 4, 3-7) así como enfermedades subyacentes como. la patología hematológica (61,9% vs. 38,1%). Las variables con mayor tasa de mortalidad asociada fueron el fallo renal agudo en UCI (47,2%), la infección nosocomial (45,5%), la insuficiencia renal crónica (40%), así como la edad mayor de 64 años (38%). El análisis completo se muestra en la **Tabla 7**.

**Tabla 7. Análisis bivariante de factores de riesgo para mortalidad cruda en pacientes con tratamiento antiviral tardío (>48h desde el diagnóstico)**

	Total Cohorte N = 891	Vivos N = 671 (%)	Fallecidos N = 220 (%)	OR (IC 95%)
<b>Demográficas</b>				
Sexo masculino n (%)	545(61,4)	400(73,4)	145(26,6)	1,29(0,93-1,77)
Edad (Mediana, RIC)	46(36-56)	45(35-55)	49(39-60) <sup>2</sup>	--
Edad ≥65 años	103(11,6)	64(62,1)	39(37,9) <sup>1</sup>	2,04(1,32-3,14)
APACHE II	13(9-18)	12(8-16)	18(13,5-25) <sup>2</sup>	--
SOFA	5(3-8)	4(3-7)	8(5-11) <sup>2</sup>	--
<b>Comorbilidades</b>				
Número de comorbilidades	1(0-2)	1(0-2)	1(1-2)	--
Insuficiencia renal crónica	55(6,2)	33(60)	22(40) <sup>1</sup>	2,14(1,22-3,76)
Enfermedad hematológica	63(7,1)	24(38,1)	39(61,9) <sup>2</sup>	5,81(3,40-9,91)
Obesidad	335(38)	253(75,5)	82(24,5)	0,97(0,71-1,34)
EPOC	151(17,1)	113(74,8)	38(25,2)	1,02(0,68-1,54)
Diabetes Mellitus	111(12,6)	86(77,5)	25(22,5)	0,87(0,54-1,39)
Insuficiencia cardíaca	69(7,8)	47(68,1)	22(31,9)	1,47(0,86-2,50)
<b>Diagnósticos de ingreso</b>				
Neumonía viral primaria	628(70,7)	473(75,3)	155(24,7)	0,98(0,70-1,37)
EPOC reagudizada	51(5,7)	45(88,2) <sup>1</sup>	6(11,8)	0,38(0,16-0,92)
Neumonía viral más co-infección bacteriana	167(18,8)	108(64,7)	59(35,5) <sup>2</sup>	1,90(1,32-2,73)
<b>Tratamiento de soporte</b>				
Vasopresores	441(50,5)	271(61,5)	170(38,5) <sup>2</sup>	5,01(3,51-7,16)
Corticoides	388(44,4)	272(70,1)	116(29,9) <sup>2</sup>	1,75(1,28-2,39)
Ventilación mecánica en decúbito prono	152(17,4)	74(48,7)	78(51,3) <sup>2</sup>	4,40(3,04-6,36)
<b>Eventos en UCI</b>				
Fallo renal agudo	214(24,6)	113(52,8)	101(47,2) <sup>2</sup>	4,33(3,09-6,06)
Terapia renal sustitutiva	108(12,2)	34(31,5)	74(68,5) <sup>2</sup>	9,60(6,15-14,98)
Infección nosocomial	44(5)	24(54,5)	20(45,5) <sup>1</sup>	2,69(1,45-4,98)
VMI	582(65,6)	372(63,9)	210(36,1) <sup>2</sup>	16,65(8,67-31,98)
VMNI	249(28,1)	186(74,7)	63(25,3)	1,03(0,74-1,45)
Días de VM	7(1-15)	5(0-15)	10(5-18) <sup>2</sup>	--
NAVM	68(7,6)	42(61,8)	26(38,2) <sup>1</sup>	1,95(1,16-3,27)
Al menos un cuadrante en RX	811(92,9)	608(75) <sup>1</sup>	203(25)	0,44(0,20-0,94)
Los 4 cuadrantes en RX	210(24,1)	129(61,4)	81(38,6) <sup>2</sup>	2,57(1,83-3,60)
Estancia UCI	9(4-18)	9(4-19)	10(5-19)	--
Estancia hospitalaria	15(9-28)	17(10-30) <sup>1</sup>	14(7-22)	--

<sup>1</sup>p<0,05 <sup>2</sup>p<0,001

### **5.3 Análisis pronóstico de mortalidad en pacientes tratados tardíamente con oseltamivir.**

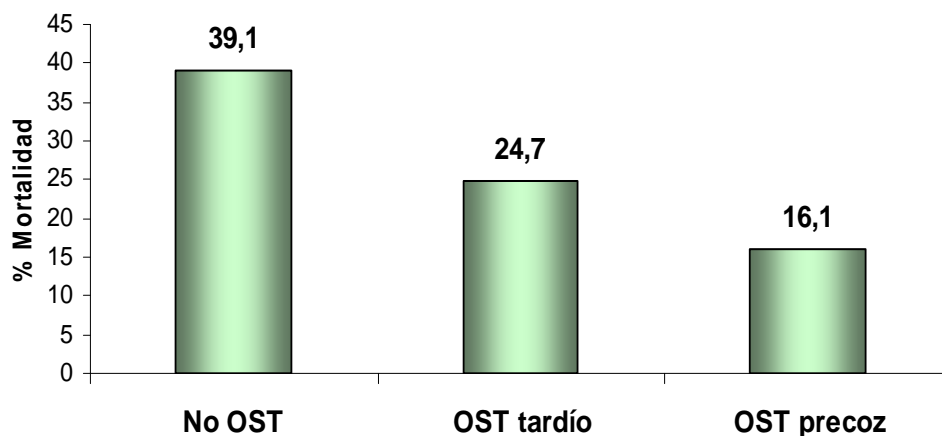
Cuando el tratamiento antiviral se administra de manera tardía, los factores asociados de forma independiente a mortalidad, establecidos mediante un modelo de regresión por pasos hacia atrás y ajustados por el estadístico de Wald fueron la ventilación invasiva (OR=9,94 IC95% 4,85-20,33), el fallo renal agudo (OR=2,36 IC95% 1,55-3,59), la enfermedad hematológica (OR=3,60 IC95% 1,83-7,10), afectación de los cuatro cuadrantes pulmonares (OR=1,91 IC95% 1,27-2,90) y el APACHE II (OR=1,07 IC95% 1,04-1,10). El tratamiento con corticoides no resultó factor de mal pronóstico en este grupo de pacientes (OR=1,34 IC95% 0,91-1,97).

### **5.4 Análisis multivariante de factores asociados al tratamiento tardío con oseltamivir.**

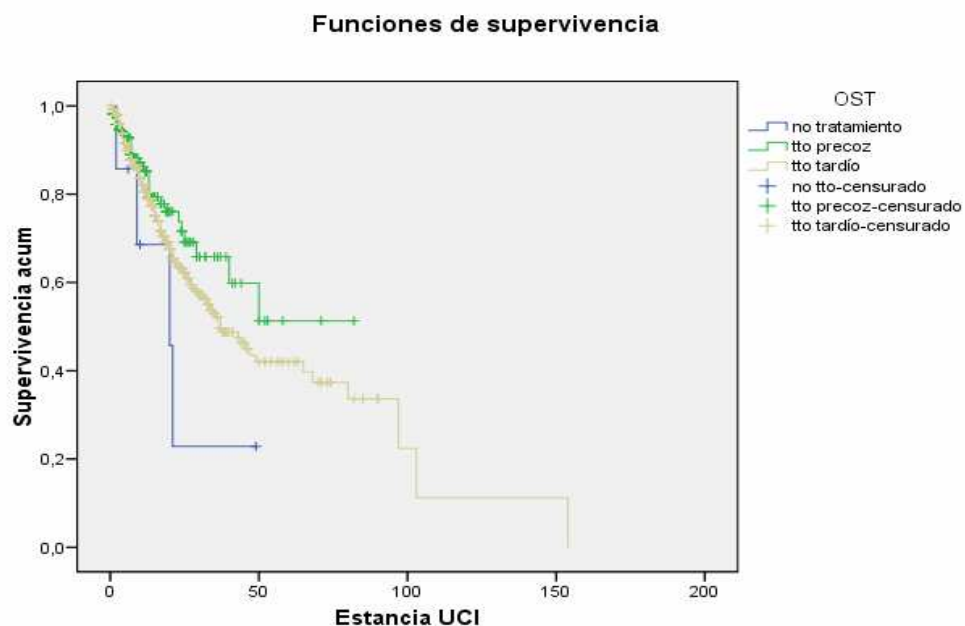
Una vez estudiado la repercusión en el pronóstico del tratamiento tardío con oseltamivir en los pacientes críticos con infección por el virus influenza A (H1N1)pdm09, puede resultar de especial interés identificar qué factores están relacionados con ese tratamiento tardío a fin de poner toda la atención posible en ellos y así evitar en lo posible la demora en la administración del agente antiviral. Para ello, se realizó un análisis multivariante en el que se encontraron como factores predictivos de un tratamiento tardío en estos pacientes la obesidad (OR=1,73 IC95% 1,22-2,45), el fallo renal al ingreso en la UCI (OR=1,69 IC95% 1,06-2,71), una radiografía de tórax con al menos un cuadrante afectado (OR=1,86 IC95% 1,10-3,14) y la VMI (OR=1,44 IC95% 1,02-2,04). Un mayor APACHE II (OR=0,96 IC95% 0,94-0,98) así como la EPOC (OR=0,60 IC95% 0,40-0,90) se encontraron como factores asociados a un tratamiento precoz.

## 5.5 Análisis de Cox de mortalidad por día de demora en la administración de oseltamivir.

Al comparar los pacientes con tratamiento antiviral , independientemente del tiempo de administración, con los no tratados, la mortalidad es significativamente menor en los primeros (22,9% vs. 42,1%;  $p=0,048$ ). Y como se ha expuesto anteriormente, el tratamiento precoz con oseltamivir es un factor de buen pronóstico en los pacientes con influenza A (H1N1)pdm09, con una mortalidad significativamente menor que los tratados tardíamente (16,1% vs. 24,7%;  $p=0,005$ ). Finalmente, comparando globalmente cada grupo considerado (**Figura 2**) también observamos diferencias significativas entre las tasas de mortalidad asociadas ( $p=0.004$ ). El análisis de supervivencia mediante el procedimiento Kaplan –Meier (**Figura 3**), determinó una mayor supervivencia tanto para el grupo tratado precozmente comparado con el que no recibió tratamiento ( $\chi^2 =10,43$ ; log-rank test=0,001), como para el tratado tardíamente respecto al no tratado ( $\chi^2 =7,31$ ; log-rank test=0,007)



**Figura 2.** Diagrama de barras de los porcentajes de mortalidad en los grupos de tratamiento considerados: No tratamiento, tratamiento precoz con oseltamivir y tratamiento tardío con oseltamivir;  $p=0,004$ .



**Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia para los grupos de tratamiento considerados: No tratamiento, tratamiento precoz con oseltamivir y tratamiento tardío con oseltamivir.**

Una vez demostrado el beneficio de la terapia con oseltamivir en los pacientes con infección por influenza A (H1N1)pdm09, y más específicamente del uso precoz del mismo, resulta útil determinar en cuánto se incrementa el riesgo de mortalidad en función de la demora en la administración del tratamiento. Para ello realizamos un análisis de Cox ajustado por gravedad al ingreso en la UCI y otras variables confusoras, en el que se determinó un hazard ratio (HR) por día de demora en la administración del antiviral de  $HR= 1,1$  ; IC95% 1,04-1,18;  $p=0,001$ .

## **Capítulo 6. Estudio del tratamiento corticoideo.**

### **6.1 Características basales de la población tratada.**

Los pacientes que recibieron corticoides (**Tabla 8**), un total de 509 (44,2%), no presentaron diferencias en cuanto a sexo con los que no fueron tratados, pero si en edad (48 años vs. 46), en APACHE II (15, 10-20 vs. 13, 9-18) y SOFA (5, 3-8 vs. 4, 3-8) en el momento de la admisión en la UCI. La neumonía viral primaria predominó como diagnóstico de ingreso en este grupo (64% vs. 72,8%) pero no así la reagudización de la EPOC (3,1% vs. 10,7%). Se observó mayor proporción de pacientes inmunodeprimidos (19,9% vs. 11,5%), que además presentaban mayor prevalencia de comorbilidades como EPOC (24,3% vs. 13,7%) y enfermedad hematológica (10,5% vs. 5,6%).

En estos pacientes se utilizó más frecuentemente la ventilación invasiva (70,9% vs. 57,7%), y durante más días (7, 2-16 vs. 5, 0-14). También tuvieron mayor estancia en UCI (10, 5-19 vs. 8, 4-18) y hospitalaria (17, 10-30 vs. 15, 8-25) y una mayor tasa de mortalidad comparado con los pacientes que no recibieron tratamiento con corticoides (27,1% vs. 19,3%).

<b>Tabla 8. Descripción de características básicas en pacientes con tratamiento corticoideo durante la estancia en UCI.</b>				
	<b>Total Cohorte N = 1127</b>	<b>No corticoides N = 618 (%)</b>	<b>Corticoides N = 509 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Características basales</b>				
Sexo masculino n (%)	679(60,5)	371(60,5)	308(60,5)	1
Edad (Mediana, RIC)	47(36-56)	46(35-55)	48(37-57,5) <sup>1</sup>	--
Edad ≥65 años	137(12,2)	67(10,8)	70(13,8)	1,31(0,91-1,87)
APACHE II	14(9-19)	13(9-18)	15(10-20) <sup>2</sup>	--
SOFA	5(3-8)	4(3-8)	5(3-8) <sup>1</sup>	--
<b>Comorbilidades</b>				
Número de comorbilidades	1(0-2)	1(0-2)	1(1-2)	--
Insuficiencia renal crónica	67(6)	34(5,6)	33(6,6)	1,19(0,72-1,95)
Enfermedad hematológica	87(7,8)	34(5,6)	53(10,5) <sup>1</sup>	1,99(1,27-3,12)
Obesidad	397(35,6)	213(34,9)	184(36,6)	1,07(0,84-1,37)
Inmunosupresión	170(15,3)	70(11,5)	100(19,9) <sup>2</sup>	1,91(1,31-2,62)
EPOC	206(18,5)	84(13,7)	122(24,3) <sup>2</sup>	2,00(1,47-2,73)
Diabetes Mellitus	151(13,6)	90(14,7)	61(12,1)	0,79(0,56-1,13)
Insuficiencia cardíaca	92(8,3)	50(8,2)	42(8,3)	1,02(0,66-1,56)
<b>Diagnósticos de ingreso</b>				
Neumonía viral primaria	772(68,8)	449(72,8) <sup>1</sup>	323(64)	0,66(0,51-0,85)
EPOC reagudizada	73(6,5)	19(3,1)	54(10,7) <sup>2</sup>	3,75(2,19-6,42)
Neumonía viral más co-infección bacteriana	200(17,8)	101(16,4)	99(19,6)	1,24(0,91-1,69)
<b>Tratamiento antiviral</b>				
Oseltamivir tardío	873(78,9)	485(80,2)	388(77,4)	0,85(0,63-1,13)
<b>Tratamiento de soporte</b>				
Vasopresores	545(49,4)	282(46,8)	263(52,5)	1,25(0,98-1,59)
Ventilación mecánica en decúbito prono	178(16,2)	86(14,3)	92(18,4)	1,35(0,98-1,86)
<b>Eventos en UCI</b>				
Fallo renal agudo	258(23,2)	132(21,6)	126(25,1)	1,21(0,92-1,60)
Terapia renal sustitutiva	126(11,3)	61(10)	65(12,9)	1,33(0,91-1,92)
Infección nosocomial	61(5,4)	29(4,7)	32(6,3)	1,35(0,80-2,27)
VMI	714(63,6)	354(57,7)	360(70,9) <sup>2</sup>	1,72(1,39-2,33)
Ventilación no invasiva	322(28,7)	171(27,9)	151(29,7)	1,11(0,78-1,41)
Días de VM	6(0-15)	5(0-14)	7(2-16) <sup>1</sup>	--
NAVM	82(7,9)	43(7,6)	39(8,3)	1,09(0,69-1,71)
Al menos 1 cuadrante en RX	1022(91,1)	576(93,5)	446(88,1) <sup>1</sup>	1,93(1,27-2,94)
Los 4 cuadrantes en RX	264(23,5)	137(22,2)	127(25,1)	1,17(0,88-1,54)
Estancia en UCI	9(4-18)	8(4-18)	10(5-19) <sup>1</sup>	--
Estancia hospitalaria	15(9-28)	15(8-25)	17(10-30) <sup>1</sup>	--
Mortalidad global	257(22,8)	119(19,3)	138(27,1) <sup>1</sup>	1,56(1,17-2,06)

<sup>1</sup>p<0,05 <sup>2</sup>p<0,001



## **6.2 Análisis bivariante de mortalidad en pacientes tratados con corticoides.**

En los pacientes tratados con corticoides la tasa de mortalidad global fue del 27,1% asociándose a la misma un mayor APACHE II (20, 14-27 vs. 13, 9-18) y SOFA (9, 5-12 vs. 4, 3-7). Otros factores de mal pronóstico fueron enfermedades subyacentes como la insuficiencia renal crónica con una mortalidad asociada del 54,4%, la enfermedad hematológica (69,8%) o la inmunosupresión (61%), así como la neumonía bacteriana como diagnóstico de ingreso (42,4%), el tratamiento tardío con oseltamivir (29,9%) o la infección nosocomial (43,8%). Tanto la obesidad (21,7% vs. 78,3%) como la EPOC reagudizada (11,1% vs. 88,9%) resultaron ser factores de buen pronóstico en este grupo de pacientes con tratamiento corticoideo.

Los factores con una mortalidad asociada más elevada fueron la terapia renal sustitutiva (72,3%), el fallo renal agudo (55,6%) y la afectación de los cuatro cuadrantes pulmonares (44,9%). Todos los detalles se muestran en la **Tabla 9**.

**Tabla 9. Análisis bivariable de factores de riesgo para mortalidad cruda en pacientes con tratamiento corticoideo durante la estancia en UCI.**

	<b>Total Cohorte N = 509</b>	<b>Vivos N = 371 (%)</b>	<b>Fallecidos N = 138 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Demográficas</b>				
Sexo masculino n (%)	308(60,5)	215(69,8)	93(30,2)	1,50(0,99-2,26)
Edad (Mediana, RIC)	48(38-57)	47(37-56)	51(39-62) <sup>1</sup>	--
Edad ≥65 años	70(13,8)	40(57,1) <sup>1</sup>	30(42,9)	2,29(1,36-3,87)
APACHE II	15(10-20)	13(9-18)	20(14-27) <sup>2</sup>	--
SOFA	5(3-8)	4(3-7)	9(5-12) <sup>2</sup>	--
<b>Comorbilidades</b>				
Número de comorbilidades	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	--
Insuficiencia renal crónica	33(6,6)	15(45,5)	18(54,5) <sup>2</sup>	3,58(1,74-7,32)
Enfermedad hematológica	53(10,5)	16(30,2)	37(69,8) <sup>2</sup>	8,19(4,37-15,35)
Obesidad	184(36,6)	144(78,3) <sup>1</sup>	40(21,7)	0,64(0,42-0,98)
EPOC	122(24,3)	93(76,2)	29(23,8)	0,79(0,49-1,28)
Inmunosupresión	100(19,9)	39(39)	61(61) <sup>2</sup>	6,78(4,22-10,91)
Diabetes Mellitus	61(12,1)	45(73,8)	16(26,2)	0,95(0,52-1,75)
Insuficiencia cardíaca	42(8,3)	31(73,8)	11(26,2)	0,95(0,46-1,95)
<b>Diagnósticos de ingreso</b>				
Neumonía viral primaria	323(64)	230(71,2)	93(28,8)	1,23(0,81-1,86)
Epoc reagudizada	54(10,7)	48(88,9) <sup>1</sup>	6(11,1)	0,30(0,12-0,72)
Neumonía viral más co-infección bacteriana	99(19,6)	57(57,6)	42(42,4) <sup>2</sup>	2,37(1,50-3,76)
<b>Tratamiento antiviral</b>				
Oseltamivir tardío	388(77,4)	272(70,1)	116(29,9) <sup>1</sup>	2,11(1,23-3,61)
<b>Tratamiento de soporte</b>				
Vasopresores	263(52,5)	157(59,7)	106(40,3) <sup>2</sup>	4,50(2,87-7,07)
Ventilación mecánica en decúbito prono	92(18,4)	37(40,2)	55(59,8) <sup>2</sup>	6,01(3,70-9,72)
<b>Eventos en UCI</b>				
Fallo renal agudo	126(25,1)	56(44,4)	70(55,6) <sup>2</sup>	5,66(3,65-8,77)
Terapia renal sustitutiva	65(12,9)	18(27,7)	47(72,3) <sup>2</sup>	10,29(5,70-18,59)
Infección nosocomial	32(6,3)	18(56,3)	14(43,8) <sup>1</sup>	2,22(1,07-4,60)
Ventilación invasiva	360(70,9)	227(63,1)	133(36,9) <sup>2</sup>	16,71(6,69-41,91)
Ventilación no invasiva	151(29,7)	106(28,6)	45(32,6)	1,21(0,78-1,82)
NAVM	39(8,3)	24(61,5)	15(38,5)	1,64(0,83-3,25)
Días de VM	7(2-16)	5(0-15)	11(4-17) <sup>2</sup>	--
Al menos un cuadrante en RX	446(88,1)	315(70,6)	131(29,4) <sup>1</sup>	0,31(0,14-0,71)
Los 4 cuadrantes en RX	127(25,1)	70(55,1)	57(44,9) <sup>2</sup>	2,99(1,95-4,59)
Estancia UCI	10(5-19)	10(5-20)	11(4-19)	--
Estancia hospitalaria	17(10-30)	18(10-31) <sup>1</sup>	15(7-24)	--

<sup>1</sup>p<0,05 <sup>2</sup>p<0,001

### 6.3 Análisis pronóstico de mortalidad en pacientes tratados con corticoides.

Al analizar la posible asociación independiente con la mortalidad de los factores anteriormente identificados y aquellos con importancia clínica suficiente como para ser tenidos en cuenta, se confirmaron como variables relacionadas el APACHE II (OR=1,08; IC95% 1,04-1,12), la administración tardía de oseltamivir (OR=3,53; IC95% 1,72-7,26), la afectación total pulmonar (OR=3,23; IC95% 1,87-5,56), así como una enfermedad hematológica subyacente (OR=7,56; IC95% 3,51-16,29) o el fracaso renal agudo (OR=3,63; IC95% 2,09-6,31).

**Tabla 10. Análisis multivariante de factores pronósticos de mortalidad cruda durante la estancia en UCI en pacientes con tratamiento corticosteroideo.**

<b>Mortalidad</b>	<b>No Ajustado OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>Ajustado OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
Insuficiencia renal crónica	0,85(0,32-2,26)	0,752		
Edad $\geq$ 65 años	1,95(0,96-3,94)	0,061		
Oseltamivir tardío	3,53(1,71-7,25)	0,001	3,53(1,72-7,26)	0,001
Enfermedad hematológica	7,53(3,49-16,20)	<0,001	7,56(3,51-16,29)	<0,001
Fallo renal agudo	3,74(2,10-6,67)	<0,001	3,63(2,09-6,31)	<0,001
Opacidad en 4 cuadrantes	3,22(1,87-5,56)	<0,001	3,23(1,87-5,56)	<0,001
APACHE II	1,08(1,04-1,12)	<0,001	1,08(1,04-1,12)	<0,001

## 6.4 Análisis de la supervivencia.

El estudio de la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier (**Figura 4**), indica que los pacientes con infección grave por el virus influenza A (H1N1)pdm09 que recibieron tratamiento corticoideo, no tuvieron mayor supervivencia que los que no fueron tratados con estos fármacos (52 días vs. 54 días;  $\chi^2=2,93$ ; log-Rank=0,090).

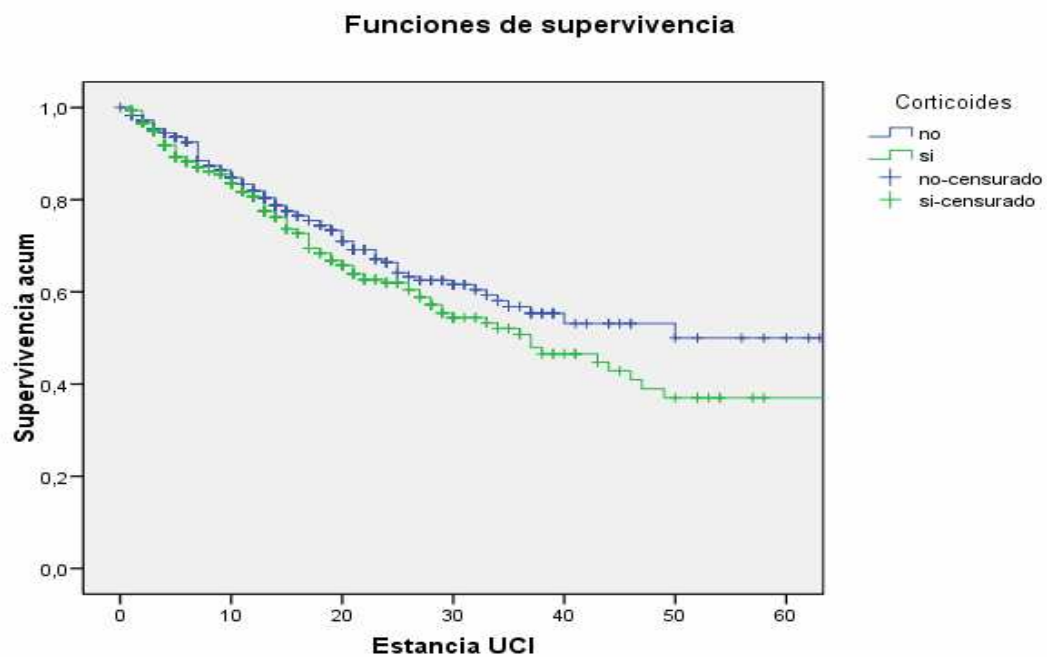


Figura 4. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia según tratamiento corticoideo en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos con infección grave por influenza A (H1N1)pdm09. Log rank test:  $p=0,009$ .

## Capítulo 7. Estudio de la ventilación mecánica no invasiva.

### 7.1 Características basales de la población.

La influencia de esta estrategia ventilatoria en la evolución y resultado de los pacientes con enfermedad grave por el virus influenza A (H1N1)pdm09 ha sido poco estudiada. En nuestra serie, del total de pacientes incluidos, sólo 277 (24,1%) no necesitaron ventilación mecánica, ya fuera de tipo invasivo o no invasivo. La descripción de las características de estos pacientes, comparando los que recibieron VMI o VMNI desde el inicio, se muestran en la **Tabla 11**. Registramos un total de 329 pacientes (28,7%) con VMNI, con un fracaso de la misma en 186 (56,5 %) de ellos, que necesitaron de intubación y ventilación mecánica invasiva posterior.

Los pacientes con VMNI presentaban una edad mediana de 49 (37-58) años. En relación a las enfermedades subyacentes, las más prevalentes en estos pacientes fueron la obesidad (41,3%), diabetes mellitus (16,7%), la insuficiencia cardíaca (11,6%) y la EPOC, más frecuente en estos pacientes respecto a los que tuvieron VMI desde el inicio (26,4 vs. 18,2%;  $p<0,05$ ). La reagudización de la EPOC fue la causa de ingreso más común en estos pacientes con VMNI (10% vs. 4,8%). El uso de drogas vasoactivas (71,9 vs. 45,1%), el fallo renal agudo (29,8 vs. 22,2%) y la afectación de los cuatro cuadrantes en la radiografía de tórax (30,6 vs. 22,9%) fueron más frecuentes en los pacientes con VMI inicial. La mortalidad registrada también fue significativamente mayor en este grupo en comparación a los que reciben como primera alternativa la VMNI (34 vs. 22,8%).

**Tabla 11. Descripción de características básicas en pacientes sometidos a VMNI durante la estancia en UCI.**

	<b>Total Cohorte ventilados N = 873</b>	<b>VMI N = 544 (%)</b>	<b>VMNI N = 329 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Características basales</b>				
Sexo masculino n (%)	540(61,9)	332(61,1)	208(63,2)	1,09(0,82-1,45)
Edad (Mediana,RIC)	47(36-56)	47(37-57)	49(37-58)	--
Edad ≥65 años	122(14)	70(12,9)	52(15,8)	1,27(0,86-1,87)
APACHE II	14(9-19)	16(12-22) <sup>2</sup>	14(10-19)	--
SOFA	5(3-8)	7(4-10) <sup>2</sup>	5(3-7)	--
<b>Comorbilidades</b>				
Número de comorbilidades	1(1-2)	1(0-2)	1(1-2)	--
Insuficiencia renal crónica	54(6,2)	29(5,4)	25(7,6)	1,44(0,82-2,50)
Enfermedad hematológica	75(8,7)	45(8,4)	30(9,1)	1,09(0,67-1,78)
Obesidad	333(38,5)	197(36,7)	136(41,3)	1,21(0,91-1,61)
EPOC	185(21,4)	98(18,2)	87(26,4) <sup>1</sup>	1,61(1,15-2,23)
Inmunosupresión	141(16,3)	87(16,2)	54(16,4)	1,01(0,70-1,47)
Diabetes Mellitus	122(14,1)	67(12,5)	55(16,7)	1,40(0,95-2,07)
Insuficiencia cardíaca	81(9,4)	43(8)	38(11,6)	1,50(0,94-2,37)
<b>Diagnósticos de ingreso</b>				
Neumonía viral primaria	599(68,8)	377(69,6)	222(67,5)	0,90(0,67-1,21)
EPOC reagudizada	59(6,8)	26(4,8)	33(10) <sup>2</sup>	2,21(1,29-3,77)
Neumonía viral más co-infección bacteriana	165(18,9)	112(20,7)	53(16,1)	0,73(0,51-1,05)
<b>Tratamiento antiviral</b>				
Oseltamivir tardío	683(80,2)	434(81,9)	249(77,8)	0,79(0,56-1,11)
<b>Tratamiento de soporte</b>				
Vasopresores	530(61,7)	382(71,9) <sup>2</sup>	148(45,1)	0,32(0,24-0,42)
Corticoides	413(48,5)	262(49,4)	151(46,9)	0,90(0,68-1,19)
<b>Eventos en UCI</b>				
Fallo renal agudo	230(26,9)	158(29,8) <sup>1</sup>	72(22,2)	0,67(0,48-0,92)
Terapia renal sustitutiva	128(14,8)	92(17,2) <sup>1</sup>	36(10,9)	0,59(0,39-0,89)
Infección nosocomial	54(6,2)	36(6,7)	18(5,5)	0,81(0,45-1,45)
Días de VM	6(0-15)	12(6-20)	6(3-14)	--
Al menos 1 cuadrante en RX	792(93)	499(94,3) <sup>1</sup>	293(90,7)	0,74(0,56-0,96)
Los 4 cuadrantes en RX	236(27,7)	162(30,6) <sup>1</sup>	74(22,9)	0,67(0,49-0,92)
Estancia en UCI	9(4-18)	15(8-24) <sup>1</sup>	9(5-17)	--
Estancia hospitalaria	15(9-28)	21(12-35)	15(10-27)	--
Mortalidad global	260(29,8)	185(34) <sup>1</sup>	75(22,8)	0,57(0,41-0,78)

<sup>1</sup>p<0,05 <sup>2</sup>p<0,001

\* Los grupos comparados son los sometidos a VMI y VMNI inicialmente, independientemente del éxito o fracaso de ésta última.

## 7.2 Análisis bivariante de mortalidad en pacientes con VMNI.

Del total de los 329 pacientes que precisaron VMNI, 75 (22,8%) fallecieron durante la estancia en UCI. El índice APACHE II, se relacionó claramente con la mortalidad (19, 14-24 vs. 13, 9-17) de la misma forma que el SOFA (6,4-10 vs. 4, 3-7).

<b>Tabla 12. Análisis bivariante de factores de riesgo para mortalidad cruda en pacientes con VMNI.</b>				
	<b>Total Cohorte N = 329</b>	<b>Vivos N = 254 (%)</b>	<b>Fallecidos N = 75 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Demográficas</b>				
Edad (Mediana, RIC)	49(37-58)	50(38-58)	49(35-58)	--
Sexo masculino n (%)	208(63,2)	157(75,5)	51(24,5)	1,31(0,76-2,26)
APACHE II	14(10-19)	13(9-17)	19(14-24) <sup>2</sup>	--
SOFA	5(3-7)	4(3-7)	6(4-10) <sup>2</sup>	--
Edad ≥65 años	52(15,8)	38(73,1)	14(16,9)	1,30(0,66-2,56)
<b>Comorbilidades</b>				
Número de comorbilidades	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	--
Insuficiencia renal crónica	25(7,6)	16(6,4)	9(3,6)	2,02(0,85-4,79)
Enfermedad hematológica	30(9,1)	10(3,3)	20(66,7) <sup>2</sup>	8,87(3,93-20,01)
Obesidad	136(41,3)	109(80,1)	27(19,9)	0,74(0,43-1,27)
Inmunosupresión	54(16,4)	22(40,7)	32(59,3) <sup>2</sup>	7,8(4,2-14,7)
EPOC	87(26,4)	71(81,6)	16(18,4)	0,69(0,37-1,29)
Diabetes Mellitus	55(16,7)	42(76,4)	13(23,6)	1,05(0,53-2,09)
Insuficiencia cardíaca	38(11,6)	27(71,1)	11(28,9)	1,44(0,68-3,07)
<b>Diagnósticos de ingreso</b>				
Neumonía viral primaria	222(67,5)	169(76,1)	53(23,9)	1,21(0,69-2,12)
EPOC reagudizada	33(10)	32(97) <sup>1</sup>	1(3)	0,09(0,01-0,69)
Neumonía viral más co-infección bacteriana	53(16,1)	34(64,2)	19(35,8) <sup>1</sup>	2,19(1,16-4,13)
<b>Tratamiento antiviral</b>				
Oseltamivir tardío	249(77,8)	186(74,7)	63(25,3)	1,84(0,91-3,73)
<b>Tratamiento de soporte</b>				
Vasopresores	148(45,1)	93(62,8)	55(37,2) <sup>2</sup>	4,73(2,67-8,38)
Corticoides	151(46,9)	106(70,2)	45(29,8) <sup>2</sup>	2,36(1,37-4,07)
Ventilación mecánica en decúbito prono	58(17,7)	29(50)	29(50) <sup>2</sup>	4,87(2,66-8,91)
<b>Eventos en UCI</b>				
Fallo renal agudo	72(22,2)	41(56,9)	31(43,1) <sup>2</sup>	3,78(2,13-6,69)
Terapia renal sustitutiva	36(10,9)	12(33,3)	24(66,7) <sup>2</sup>	9,49(4,45-20,21)
Infección nosocomial	18(5,5)	9(50)	9(50) <sup>2</sup>	3,71(1,41-9,72)
Fracaso VMNI	186(56,5)	119(46,9)	67(89,3) <sup>2</sup>	9,50(4,38-20,59)
NAVM	14(4,3)	8(57,1)	6(42,9)	2,66(0,89-7,96)
Al menos un cuadrante en RX	293(90,7)	225(76,8)	68(23,2)	0,36(0,10-1,24)
Los 4 cuadrantes en RX	74(22,9)	50(67,6)	24(32,4) <sup>1</sup>	2,06(1,15-3,68)
Estancia UCI	9(5-17)	9(5-19)	10(5-17)	--
Estancia Hospitalaria	15(10-27)	16(10-28) <sup>1</sup>	13(8-21)	--

<sup>1</sup>p<0,05 <sup>2</sup>p<0,001

En este grupo de pacientes las variables relacionadas con mortalidad fueron un mayor APACHE II y SOFA, la enfermedad hematológica, con una tasa asociada del 66,7%, el estado de inmunosupresión (59,3%), la neumonía bacteriana al ingreso (35,8%), el devúbito prono (50%), la infección nosocomial (50%) el fracaso renal agudo (43%), afectación de los cuatro cuadrantes pulmonares (32,4%) y el tratamiento con corticoides o agentes vasoactivos, con tasas de mortalidad asociada del 29,8% y 37,2% respectivamente.

### 7.3 Análisis multivariante de factores pronósticos de mortalidad en pacientes con VMNI.

Tras el análisis multivariante mediante regresión logística paso a paso hacia atrás ajustada por el estadístico de Wald, se comprueba la asociación independiente con mortalidad del índice APACHE II al ingreso (OR=1,07, IC95% 1,01-1,13). la enfermedad hematológica (OR=5,81, IC95% 2,19-15,37), el fallo renal agudo (OR=2,32, IC95% 1,12-4,79) y el fracaso de la VMNI (OR=6,34, IC95% 2,76-14,56).

<b>Tabla 13. Análisis multivariante de factores pronósticos de mortalidad cruda durante la estancia en UCI de los pacientes sometidos a VMNI.</b>				
<b>Mortalidad</b>	<b>No Ajustado OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>Ajustado OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
APACHE II	1,06(1,01-1,12)	0,018	1,07(1,01-1,13)	0,010
Fallo renal agudo	2,18(1,04-4,54)	0,038	2,32(1,12-4,79)	0,022
Fracaso de la VMNI	4,69(1,92-11,46)	0,001	6,34(2,76-14,56)	<0,001
Enfermedad hematológica	5,26(1,96-14,12)	0,001	5,81(2,19-15,37)	<0,001
Vasopresores	1,58(0,78-3,21)	0,201		
Corticosteroides	1,55(0,80-3,01)	0,188		
Opacidad en 4 cuadrantes	1,37(0,66-2,84)	0,396		



#### **7.4 Análisis bivariante y multivariante pronóstico de fracaso de la VMNI en pacientes con enfermedad grave por influenza A(H1N1)pdm09.**

En un primer análisis bivariante (**Tabla 14**), en el que se comparan las características de los pacientes en los que fracasa la VMNI y en los que no, se encontraron los siguientes factores predisponentes a un fracaso de esta estrategia ventilatoria: una mayor puntuación del APACHE II (mediana 16 vs. 13,  $p<0,001$  ) como del SOFA (6 vs. 4,  $p=0,001$  ), la enfermedad hematológica (12,9 vs. 4,2%), la presencia de dos cuadrantes o más afectados en la radiografía de tórax, la administración de vasopresores (67,7 vs. 5,5%), y el fallo renal agudo (28 vs. 14,8%). Además, estos pacientes presentaban mayor estancia en UCI (14 vs. 6 días,  $p<0,001$  ) y hospitalaria (20 vs. 11 días,  $p<0,001$  ) que los pacientes en los que no fracasa la VMNI , así como una mayor mortalidad global asociada (36 vs. 5,6%,  $p<0,001$ ).

<b>Tabla 14. Análisis bivariante de factores asociados al fracaso de la VMNI (N=329).</b>			
	<b>Éxito VMNI N = 143 (%)</b>	<b>Fracaso VMNI N = 186 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Demográficas</b>			
Edad (Mediana, RIC)	50(40-59)	49(35-57)	--
Sexo masculino n (%)	93(65)	115(61,8)	0,87(0,55-1,37)
APACHE II	11(8-16)	16(12-20) <sup>2</sup>	--
SOFA	4(3-5)	6(4-9) <sup>2</sup>	--
Edad ≥65 años	24(16,8)	28(15,1)	0,87(0,48-1,59)
<b>Comorbilidades</b>			
Número de comorbilidades	1(1-2)	1(1-2)	--
Insuficiencia renal crónica	10(7)	15(8,1)	1,16(0,50-2,68)
Enfermedad hematológica	6(4,2)	24(12,9) <sup>1</sup>	3,38(1,34-8,51)
Obesidad	66(46,2)	70(37,6)	0,70(0,45-1,09)
Inmunosupresión	17(11,9)	37(19,9)	1,84(0,98-3,42)
EPOC	44(30,8)	43(23,1)	0,67(0,41-1,10)
Diabetes Mellitus	31(21,7) <sup>1</sup>	24(12,9)	0,53(0,29-0,96)
Insuficiencia cardíaca	22(15,4)	16(8,6)	0,51(0,26-1,02)
<b>Diagnósticos de ingreso</b>			
Neumonía viral primaria	90(62,9)	132(71)	1,44(0,90-2,29)
EPOC reagudizada	21(14,7) <sup>1</sup>	12(6,5)	0,40(0,19-0,84)
Neumonía viral más co-infección bacteriana	16(11,2)	37(19,9) <sup>1</sup>	1,97(1,04-3,71)
<b>Tratamiento antiviral</b>			
Oseltamivir tardío	105(76,1)	144(79,1)	1,19(0,70-2,02)
<b>Tratamiento de soporte</b>			
Vasopresores	22(15,5)	126(67,7) <sup>2</sup>	11,45(6,61-19,82)
Corticoides	56(39,2)	95(53,1) <sup>1</sup>	1,75(1,12-2,74)
<b>Eventos en UCI</b>			
Fallo renal agudo	21(14,8)	51(28) <sup>1</sup>	2,24(1,27-3,94)
Terapia renal sustitutiva	3(2,1)	33(17,7) <sup>2</sup>	10,06(3,02-33,55)
Infección nosocomial	9(6,3)	9(4,8)	0,75(0,29-1,95)
Al menos un cuadrante en RX	120(84,5)	173(95,6) <sup>1</sup>	0,25(0,10-0,58)
Los 4 cuadrantes en RX	24(16,9)	50(27,6) <sup>1</sup>	1,87(1,08-3,24)
Estancia UCI	6(3-9)	14(8-25) <sup>2</sup>	--
Estancia Hospitalaria	11(8-16)	20(12-35) <sup>2</sup>	--
Mortalidad global	8(5,6)	67(36) <sup>2</sup>	9,50(4,38-20,59)

<sup>1</sup>  $p < 0,05$  <sup>2</sup>  $p < 0,001$

El análisis multivariante (**Tabla 15**) identificó como variables asociadas al fracaso de la VMNI, el APACHE II (OR=1,07; IC95% 1,02-1,13), el uso de drogas vasoactivas (OR=6,98; IC95% 3,82-12,74), la terapia corticoidea (OR=2,14; IC95% 1,19-3,88) y al menos un cuadrante afectado en la radiografía de tórax (OR=4,77; IC95% 1,44-15,74).

<b>Tabla 15. Análisis multivariante de factores asociados al fracaso de la VMNI (N=329).</b>				
	<b>No Ajustado OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>Ajustado OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
APACHE II	1,06(1,01-1,12)	0,026	1,07(1,02-1,13)	0,004
Vasopresores	6,36(3,29-12,28)	<0,001	6,98(3,82-12,74)	<0,001
Corticoides	2,16(1,19-3,90)	0,011	2,14(1,19-3,88)	0,011
Al menos un cuadrante en RX	4,44(1,34-14,68)	0,015	4,77(1,44-15,74)	0,010
Fallo renal agudo	1,24(0,57-2,68)	0,585		
SOFA	1,04(0,91-1,17)	0,540		

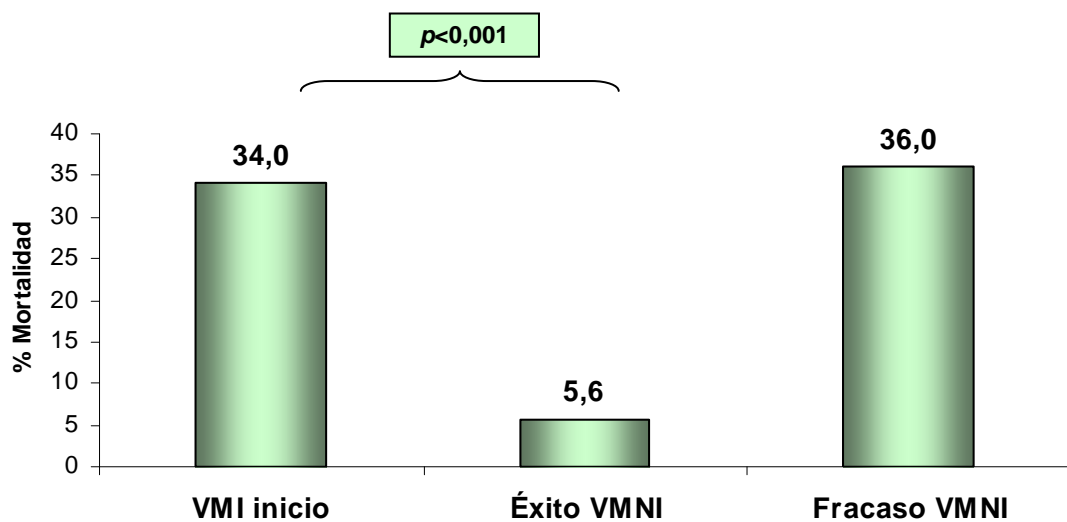
#### 7.4.1 Repercusión del fracaso de la VMNI.

Una vez estudiados los factores que predisponen a un fracaso de la VMNI, es interesante analizar las consecuencias que ese fracaso pudiera tener en la evolución del paciente. En nuestra cohorte, de los 873 pacientes que se sometieron a ventilación mecánica, 544 (62,3 %) fueron intubados y ventilados de forma invasiva desde el principio, y 186 (21,4 %) fueron intubados y ventilados invasivamente después del fracaso de la VMNI. Como se muestra en la **Tabla 16**, al comparar los pacientes que se intubaron orotraquealmente desde el inicio frente a aquellos en los que se utilizó VMNI de manera exitosa, este segundo grupo de pacientes tuvo un mejor resultado, en todas las variables de evolución analizadas, como fueron la estancia en UCI, estancia hospitalaria y la mortalidad. Además, tuvieron un menor APACHE II, SOFA, menor número de comorbilidades y un uso menos frecuente de vasopresores y corticoides. Si por el contrario, la VMNI fracasaba y había que intubar posteriormente, esta circunstancia no tuvo impacto negativo sobre la evolución el paciente comparados con

aquellos intubados desde el inicio. Por el contrario, intubar debido a que la VMNI fracasaba si que supone un efecto negativo en la morbi-mortalidad en relación a una VMNI llevada a cabo de manera exitosa.

<b>Tabla 16. Características de los pacientes con VMI inicial vs. Éxito/Fracaso de la VMNI.</b>			
	<b>VMI desde inicio N=544</b>	<b>Éxito VMNI N=143</b>	<b>p</b>
Edad (Mediana, RIC)	48(38-57)	50(40-59)	0,062
Sexo masculino n (%)	332(61,1)	93(65)	0,394
APACHE II	16(12-22)	11(8-16)	<0,001
SOFA	7(4-10)	4(3-5)	<0,001
Número de comorbilidades	1(0-2)	1(1-2)	<0,001
Vasopresores	382(70,2)	22(15,5)	<0,001
Corticoides	262(48,2)	56(39,2)	0,029
Fallo renal agudo	158(29,01)	21(14,8)	<0,001
Infección nosocomial	36(6,7)	9(6,3)	0,873
Los 4 cuadrantes en Rx	162(29,7)	24(16,9)	0,001
Estancia en UCI	15(8-24)	6(3-9)	<0,001
Estancia hospitalaria	21(12-35)	12(8-16)	<0,001
Mortalidad global	185(34)	8(5,6)	<0,001
	<b>VMI desde inicio N=544</b>	<b>VMI tras fracaso de la VMNI N=186</b>	<b>p</b>
Edad (Mediana, RIC)	48(38-57)	49(35-57)	0,658
Sexo masculino n (%)	332(61,1)	115(61,8)	0,868
APACHE II	16(12-22)	16(12-20)	0,797
SOFA	7(4-10)	6(4-9)	0,008
Número de comorbilidades	1(0-2)	1(1-2)	0,059
Vasopresores	382(70,2)	126(67,7)	0,278
Corticoides	262(48,2)	95(53,1)	0,400
Fallo renal agudo	158(29,01)	51(28)	0,647
Infección nosocomial	36(6,7)	9(4,8)	0,373
Los 4 cuadrantes en Rx	162(29,7)	50(27,6)	0,447
Estancia en UCI	15(8-24)	14(8-25)	0,890
Estancia hospitalaria	21(12-35)	20(12-35)	0,761
Mortalidad global	185(34)	67(36)	0,618

En la **Figura 5** se puede observar cómo el grupo de pacientes en los que fracasó la ventilación no invasiva, tuvo una tasa de mortalidad significativamente superior al grupo de pacientes en los que fue suficiente esta estrategia ventilatoria y no hubo que recurrir a la ventilación invasiva (36% vs. 5,6%;  $p<0,001$ ). En la **Figura 6**, se muestran las curvas de supervivencia para los tres mismos grupos de pacientes, siendo los pacientes con VMI inicial los de menor mortalidad en la UCI.



**Figura 5.** Diagrama de barras representativo de los porcentajes (%) de mortalidad para los tres grupos considerados: VMI desde el inicio, VMNI desde el inicio y éxito de la misma, fracaso de la VMNI inicial y posterior VMI. Sólo las diferencias entre VMI de inicio (34%) vs. Éxito de la VMNI (5,6%) son estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ).

## Capítulo 8. Estudio de los pacientes mayores de 64 años.

### 8.1 Características basales de la población.

Como ya se ha señalado, el 12,3% de los pacientes de la cohorte total (142 pacientes) eran mayores de 64 años en el momento de la inclusión, y las características de éstos con respecto al resto se pueden ver en la **Tabla 17**.

<b>Tabla 17. Características básicas y consumo de recursos en pacientes mayores de 64 años</b>				
	<b>Total Cohorte N = 1150</b>	<b>≤64 años N = 1008 (%)</b>	<b>&gt; 64 años N = 142 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Características basales</b>				
Sexo masculino n (%)	696(60,7)	598(59,6)	98(69) <sup>1</sup>	1,5(1,03-2,20)
Edad (Mediana,RIC)	47(36-56)	44(35-53)	72 (68-77) <sup>2</sup>	--
APACHE II	14(9-19)	13(9-18)	18(15-23) <sup>2</sup>	--
SOFA	5(3-8)	5 (3-8)	6(4-10) <sup>2</sup>	--
<b>Comorbilidades</b>				
Número de comorbilidades	1(0-2)	1 (0-2)	2(1-3) <sup>2</sup>	--
Insuficiencia renal crónica	69(6,1)	43(4,3)	26(18,3) <sup>2</sup>	4,9(2,9-8,4)
Enfermedad hematológica	89(7,8)	70(7)	19(13,4) <sup>2</sup>	2,04(1,2-3,5)
Obesidad	403(35,4)	362(36,4)	41(28,9)	0,7(0,5-1,04)
EPOC	211(18,6)	149(15)	62(43,7) <sup>2</sup>	4,4(3,02-6,4)
Immunosupresión	173(15,2)	141(14,2)	32(22,5) <sup>2</sup>	1,76(1,14-2,7)
Diabetes Mellitus	153(13,5)	103(10,4)	50(35,2) <sup>2</sup>	4,7(3,15-7,02)
Insuficiencia cardíaca	92(8,1)	62(6,2)	30(21,1) <sup>2</sup>	4,03(2,5-6,5)
<b>Diagnósticos de ingreso</b>				
Neumonía viral primaria	789(68,9)	713(71,1) <sup>2</sup>	76(53,5)	0,5(0,32-0,66)
EPOC reagudizada	74(6,5)	51(5,1)	23(16,2) <sup>2</sup>	3,60(2,12-6,10)
Neumonía viral más co-infección bacteriana	203(17,7)	173(17,2)	30(21,1)	1,28(0,83-1,98)
<b>Tratamiento antiviral</b>				
Oseltamivir tardío	891(79,1)	788(79,3)	103(77,4)	0,9(0,6-1,4)
<b>Tratamiento de soporte</b>				
Vasopresores	561(49,8)	477(48,5)	84(59,2) <sup>1</sup>	1,5(1,1-2,2)
Corticoides	509(45,2)	439(44,3)	70(51,1)	1,3(0,9-1,8)
Ventilación mecánica en decúbito prono	186(16,5)	177(18) <sup>2</sup>	9(6,3)	0,3(0,15-0,6)
<b>Eventos en UCI</b>				
Fallo renal agudo	262(23,3)	218(22,1)	44(31,9) <sup>1</sup>	1,6(1,1-2,4)
✓ Stage III	142(12,6)	122(12,4)	20(14,4)	1,2(0,7-1,9)
Terapia renal sustitutiva	131(11,5)	116(11,6)	15(10,6)	0,9(0,5-1,6)
Infección nosocomial	65(5,7)	55(5,5)	10(7)	1,30(0,64-2,61)
VMI	735(64,2)	637(63,4)	98(69,5)	1,3(0,9-1,9)
VMNI	329(28,7)	277(27,6)	52(36,9) <sup>1</sup>	1,5(1,06-2,2)
Días de VM	6(0-15)	6(0-15)	6(2-14)	--
NAVM	84(7,3)	78(8,5)	6(4,8)	0,5(0,2-1,2)
Al menos 1 cuadrante en RX	101(8,9)	83(8,4)	18(13,1)	1,65(0,9-2,8)
Los 4 cuadrantes en RX	265(23,5)	244(24,6) <sup>1</sup>	21(15,3)	0,5(0,3-0,9)
Estancia en UCI	9(4-18)	9(4-18)	8 (4-16)	--
Estancia hospitalaria	15(9-28)	15(8-28)	15 (10-24)	--
Mortalidad global	267(23,2)	220(21,8)	47(33,1) <sup>2</sup>	1,7(1,2-2,6)

<sup>1</sup>p<0,05 <sup>2</sup>p<0,001

En este grupo, 98 pacientes (69%) eran hombres, con una edad mediana de 72 (68-77) años y con mayor APACHE II [18 (15-23) vs. 13 (9-18);  $p<0,001$ ] y SOFA [5(5-8) vs. 6(4-10)  $p<0,001$ ] que los más jóvenes.

En relación a las comorbilidades, los pacientes de mayor edad sufren globalmente de más enfermedades subyacentes, como la insuficiencia renal crónica (18,3% vs. 4,3%), insuficiencia cardíaca (21,1% vs. 6,2%), EPOC (43,7% vs. 15%), enfermedad hematológica (13,4% vs. 7%) o diabetes mellitus (35,2% vs. 10,4%).

En cuanto a la presentación clínica de la infección por el virus influenza, cabe destacar la mayor proporción de neumonía viral primaria en los pacientes jóvenes frente a los ancianos (71,1% vs. 53,5%  $p<0,001$ ) así como de EPOC reagudizada (16,2% vs. 5,1%  $p<0,001$ ). La ventilación no invasiva se utilizó con más frecuencia en estos pacientes (36,9% vs. 27,6%). Por el contrario, fue en los pacientes más jóvenes donde más se recurrió al decúbito prono (18% vs. 6,3%).

El tratamiento corticoideo fue empleado en el 51,1% de los pacientes ancianos, siendo la gravedad al ingreso en la UCI mayor en estos pacientes en comparación con los que no lo recibieron: APACHE II 21 (16-25) frente a 17 (14-21);  $p = 0,011$ . Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la puntuación SOFA entre los dos grupos: SOFA. 6,5 (4-10,3) vs 6 (3-9,7);  $p = 0,09$ . La incidencia del shock séptico evaluada por el uso de agentes vasoactivos fue significativamente mayor en la población de edad avanzada que en los pacientes más jóvenes (59,2% vs. 48,5%).

La mortalidad global de los pacientes ancianos fue significativamente mayor que en los pacientes más jóvenes (33% vs 21,8%,  $p = 0,009$ ; OR 1,7 IC 95% 1,2 a 2,6).

## 8.2 Análisis bivariante de mortalidad en pacientes mayores de 64 años.

En la **Tabla 18** se muestra el análisis detallado. Las variables asociadas a mortalidad en los pacientes ancianos, fueron el APACHE II (22 vs. 17,  $p < 0,001$ ) y el SOFA (10 vs. 5,  $p < 0,001$ ), la enfermedad hematológica con una mortalidad asociada del 68,4%, el estado de inmunosupresión (59,4%), la neumonía bacteriana como causa de ingreso (50%), la administración tardía de oseltamivir (37,9%) y el uso de corticoides (42,9%). El fallo renal agudo fue más frecuente en los pacientes que fallecieron (47,7% vs. 24,5%) con una mortalidad del 47,7% mientras que la prevalencia de fallo en estadio III del AKIN fue significativamente mayor en los ancianos que fallecieron [31,8% vs. 6,3%; OR = 6,9 (2,4-19,6);  $p < 0,001$ ] teniendo este factor una mortalidad global del 70%.



<b>Tabla 18. Análisis bivariante de factores de riesgo para mortalidad cruda en pacientes ≥ 65 años</b>				
	<b>Total Cohorte N = 142</b>	<b>Vivos N = 95(%)</b>	<b>Fallecidos N = 47 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Demográficas</b>				
Sexo masculino n (%)	98(69)	60(61,2)	38(38,8) <sup>1</sup>	2,49(1,115,69)
Edad (Mediana, RIC)	72(68-76)	71 (68-74)	72 (67-78)	--
APACHE II	18,5(14-23)	17(14-21)	22(17-27) <sup>2</sup>	--
SOFA	6(4-10)	5 (4-7)	10 (6-12) <sup>2</sup>	--
<b>Comorbilidades</b>				
Número de comorbilidades	2(1-3)	2 (1-2)	2 (1-3)	--
Insuficiencia renal crónica	26(18,3)	15(57,7)	11(42,3)	1,58(0,62-3,82)
Enfermedad hematológica	19(13,4)	6(31,6)	13(68,4) <sup>2</sup>	5,61(1,89-16,13)
Obesidad	41(28,9)	31(75,6)	10(24,4)	0,52(0,21-1,23)
EPOC	62(43,7)	43(69,4)	19(30,6)	0,83(0,42-1,58)
Immunosupresión	32(22,5)	13(40,6)	19(59,4) <sup>2</sup>	4,22(1,83-9,71)
Diabetes Mellitus	50(35,2)	35(70)	15(30)	0,83(0,32-1,57)
Insuficiencia cardíaca	30(21,1)	21(70)	9(30)	0,82(0,31-1,88)
<b>Diagnósticos de ingreso</b>				
Neumonía viral primaria	76(56,5)	47(61,8)	29(38,2)	1,63(0,83-3,51)
EPOC reagudizada	23(16,2)	20(87) <sup>1</sup>	3(13)	0,25(0,07-0,91)
Neumonía viral más co-infección bacteriana	30(21,1)	15(50)	15(50) <sup>1</sup>	2,50(1,09-5,70)
<b>Tratamiento antiviral</b>				
Oseltamivir tardío	103(77,4)	64(62,1)	39(37,9) <sup>1</sup>	3,01(1,11-8,60)
<b>Tratamiento de soporte</b>				
Vasopresores	84(59,2)	48(57,1)	36(42,9) <sup>1</sup>	3,20(1,46-7,03)
Corticoides	70(51,1)	40(57,1)	30(42,9) <sup>1</sup>	2,83(1,33-6,02)
Ventilación mecánica en decúbito prono	9(6,3)	6(66,7)	3(33,3)	1,01(0,24-4,23)
<b>Eventos en UCI</b>				
Fallo renal agudo	44(31,9)	23(52,3)	21(47,7) <sup>1</sup>	2,78(1,03-6,23)
✓ Stage III	20(14,4)	6(30)	14(70) <sup>2</sup>	6,91(2,36-19,62)
Terapia renal sustitutiva	15(10,6)	3(20)	12(80) <sup>2</sup>	10,54(2,8-39,51)
Infección nosocomial	10(7)	4(40)	6(60)	3,32(0,89-12,43)
NAVM	6(4,8)	1(16,7)	5(83,3) <sup>1</sup>	10,74(1,2-95,56)
VMI	98(69,5)	55(56,1)	43(43,9) <sup>2</sup>	7,65(2,51-22,93)
VMNI	52(36,9)	38(73,1)	14(26,9)	0,62(0,33-1,33)
Al menos 1 cuadrante en RX	119(86,9)	81(68,1)	38(31,9)	1,06(0,37-3,05)
Los 4 cuadrantes en RX	21(15,3)	10(47,6)	11(52,4) <sup>1</sup>	2,76(1,07-7,13)
Estancia UCI	9(5-16)	8(4-13)	11(5-21)	--
Estancia hospitalaria	16(10-27)	16(10-28)	15(7-26)	--

<sup>1</sup>p<0,05 <sup>2</sup>p<0,001

### 8.3 Análisis multivariante de factores pronósticos de mortalidad.

Mediante un modelo de regresión logística se identificaron tres variables asociadas de forma independiente con la mortalidad en la UCI en pacientes mayores de 64 años (Tabla 19): El índice APACHE II [OR=1,11; IC95% (1,04-1,19)], la administración tardía de oseltamivir [OR=3,32; IC95% (1,02-10,81)] y el estado de inmunosupresión [OR=3,65; IC95% (1,33-10,03)]. El uso de corticoides no se incluyó en el modelo final (OR=2,39, IC 95%: 0,98 a 5,91;  $p = 0,057$ )

Tabla 19. Análisis multivariante pronóstico de mortalidad cruda para los pacientes mayores de 64 años.				
Mortalidad	No Ajustado OR (IC 95%)	<i>p</i>	Ajustado OR (IC 95%)	<i>P</i>
APACHE II	1,11(1,04-1,19)	0,002	1,11(1,04-1,19)	0,002
Oseltamivir tardío	3,32(1,02-10,81)	0,046	3,32(1,02-10,81)	0,046
Inmunosupresión	3,65(1,33-10,03)	0,012	3,65(1,33-10,03)	0,012
Corticoides	2,39(0,98-5,91)	0,058	2,39(0,98-5,91)	0,058

### 8.4 Análisis de supervivencia.

La figura 6 muestra una supervivencia significativamente menor en los pacientes de edad avanzada que los adultos más jóvenes (log rank test,  $p<0,003$ ).

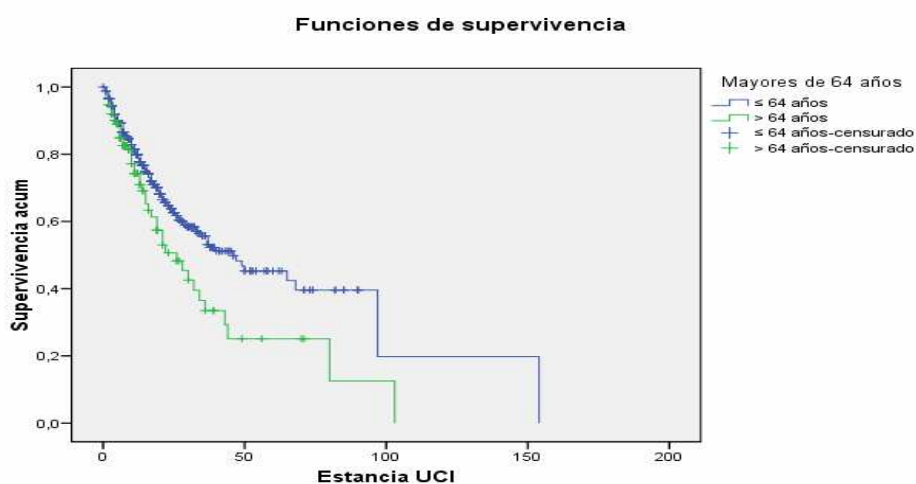


Figura 6. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia por grupos de edad ( $\leq 64$  años y  $> 64$  años de edad) en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos con infección grave por influenza A (H1N1)pdm09.  $\chi^2 = 8,77$ ; Log rank test:  $p < 0,003$ .

## Capítulo 9. Estudio de los pacientes con EPOC.

### 9.1 Características basales de la población.

Un aspecto de gran interés y desconocido hasta el momento, es el pronóstico de pacientes con EPOC que desarrollan enfermedad grave por el virus influenza A (H1N1).

En la **Tabla 20** se pueden ver las características de estos pacientes.

<b>Tabla 20. Descripción de características básicas y eventos durante la estancia en UCI en pacientes EPOC.</b>				
	<b>Total Cohorte N = 1137</b>	<b>No EPOC N = 926 (%)</b>	<b>EPOC N = 211 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Características basales</b>				
Sexo masculino n (%)	692(60,9)	527(57)	165(78,2) <sup>2</sup>	2,71(1,92-3,82)
Edad (Mediana,RIC)	47(36-56)	44(34-54)	57(49-66) <sup>2</sup>	--
Edad ≥65 años	142(12,3)	80(8,6)	62(29,4) <sup>2</sup>	4,41(3,12-6,42)
APACHE II	14(9-19)	13(9-18)	16(12-22) <sup>2</sup>	--
SOFA	5(3-8)	5(3-8)	5(4-8)	--
<b>Comorbilidades</b>				
Número de comorbilidades	1(0-2)	1(0-1)	2(1-3) <sup>2</sup>	--
Insuficiencia renal crónica	69(6,1)	50(5,4)	19(9) <sup>1</sup>	1,68(0,99-3,01)
Enfermedad hematológica	89(7,8)	79(8,5)	10(4,7)	0,52(0,31-1,04)
Obesidad	403(35,4)	311(33,6)	92(43,6) <sup>1</sup>	1,52(1,09-2,03)
Inmunosupresión	173(15,2)	146(15,8)	27(12,8)	0,81(0,52-1,25)
Diabetes Mellitus	153(13,5)	109(11,8)	44(20,9) <sup>2</sup>	1,90(1,30-2,92)
Insuficiencia cardíaca	92(8,1)	60(6,5)	32(15,2) <sup>2</sup>	2,55(1,62-4,12)
<b>Diagnósticos de ingreso</b>				
Neumonía viral primaria	784(69)	683(73,8) <sup>2</sup>	101(47,9)	0,31(0,25-0,47)
EPOC reagudizada	74(6,5)	--	74(35,1)	--
Neumonía viral más co-infección bacteriana	200(17,6)	156(16,8)	44(20,9)	1,30(0,89-1,89)
<b>Tratamiento antiviral</b>				
Oseltamivir tardío	882(79,2)	731(80,5) <sup>1</sup>	151(73,3)	0,61(0,52-0,87)
<b>Tratamiento de soporte</b>				
Vasopresores	560(49,8)	457(50,1)	103(48,8)	0,91(0,75-1,22)
Corticoides	503(45,2)	381(42)	122(59,2) <sup>2</sup>	2,02(1,41-2,71)
Ventilación mecánica en decúbito prono	186(16,5)	161(17,6) <sup>1</sup>	25(11,8)	0,64(0,47-0,92)
<b>Eventos en UCI</b>				
Fallo renal agudo	256(23,1)	207(22,9)	49(23,8)	1,01(0,71-1,53)
Terapia renal sustitutiva	131(11,5)	109(11,8)	22(10,4)	0,82(0,48-1,41)
Infección nosocomial	65(5,7)	53(5,7)	12(5,7)	0,99(0,52-1,89)
VMI	728(64,3)	587(63,7)	141(67,1)	1,16(0,82-1,62)
VMNI	329(29,1)	242(26,2)	87(41,4) <sup>2</sup>	1,91(1,47-2,72)
Días de VM	6(0-15)	6(0-15)	5,5(2-12)	--
NAVM	83(7,3)	69(7,4)	14(6,6)	0,91(0,51-1,69)
Al menos 1 cuadrante en RX	1015(90,9)	840(92,3) <sup>1</sup>	175(85)	2,12(1,36-3,31)
Los 4 cuadrantes en RX	261(23,4)	223(24,5)	38(18,4)	0,71(0,47-1,02)
Estancia en UCI	9(4-18)	9(4-19)	9(4-16)	--
Estancia hospitalaria	15(9-28)	15(9-28)	15(10-25)	--
Mortalidad global	264(23,2)	215(23,2)	49(23,2)	1,06(0,71-1,38)

<sup>1</sup>p<0,05 <sup>2</sup>p<0,001

Los pacientes con EPOC registrados en nuestro estudio fueron en su mayoría hombres (78,2%) con una edad mediana de 57 años, significativamente mayor que los pacientes no EPOC (44 años), y con mayor gravedad al ingreso [16, (12-22) vs. 13, (9-18);  $p<0,001$ ]. Además, estos pacientes presentaron mayor número de comorbilidades [2, (1-3) vs. 1, (0-1);  $p<0,001$ ], siendo la obesidad (43,6%), diabetes (20,9%), insuficiencia cardíaca (15,2%), e insuficiencia renal crónica (9%) las más prevalentes. En los pacientes con EPOC, el uso del prono fue menos frecuente (11,8% vs. 17,6%), y más la ventilación no invasiva (41,4% vs. 26,2%). En cuanto a la presentación clínica, la neumonía viral primaria fue menos frecuente en estos pacientes en comparación con el resto (47,9% vs. 73,8%). De forma general, el tratamiento tardío con oseltamivir fue menor (73,3% vs. 80,5%), y el corticoideo más utilizado en ellos (59,2% vs. 42%).

## **9.2 Análisis bivalente de mortalidad en pacientes con EPOC.**

El análisis detallado se muestra en la **Tabla 21**. Los pacientes con EPOC e infección por influenza tuvieron una mortalidad global del 23,2%, idéntica a la observada para los pacientes sin esta enfermedad. Factores asociados a la misma fueron la gravedad al ingreso [22 (16,5-27,5) vs. 15 (11-20);  $p<0,001$ ] y grado de disfunción de órganos [8 (5,5-11) vs. 5 (3-7);  $p<0,001$ ]. Patologías de base con un posible impacto en la mortalidad fueron la insuficiencia renal crónica con una mortalidad asociada del 47,2%, y el estado de inmunosupresión con el 55,6%. La neumonía viral primaria por influenza al ingreso (30,7%), el uso de vasopresores (36,9%), el fracaso renal agudo (46,9%), la ventilación invasiva (33,3%), la NAVM (57,1%) aunque con cautela debido al bajo número de casos y la afectación de los 4 cuadrantes pulmonares en la placa de tórax (55,3%) fueron otros factores asociados a mortalidad.

**Tabla 21. Análisis bivariante de factores de riesgo para mortalidad cruda en pacientes EPOC.**

	<b>Total Cohorte N = 211</b>	<b>Vivos N = 162 (%)</b>	<b>Fallecidos N = 49 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Demográficas</b>				
Sexo masculino n (%)	165(78,2)	126(76,4)	39(23,6)	1,10(0,51-2,42)
Edad (Mediana, RIC)	57(49-66)	57(49-65)	58(49,5-59,5)	--
Edad ≥65 años	62(29,4)	43(69,4)	19(30,6)	1,71(0,95-3,45)
APACHE II	16(12-22)	15(11-20)	22(16,5-27,5) <sup>2</sup>	--
SOFA	5(4-8)	5(3-7)	8(5,5-11) <sup>2</sup>	--
<b>Comorbilidades</b>				
Número de comorbilidades	2(1-3)	2(1-3)	2(1-3)	--
Insuficiencia renal crónica	19(9)	10(52,6)	9(47,4) <sup>1</sup>	3,38(1,31-8,85)
Enfermedad hematológica	10(4,7)	--	10(100) <sup>2</sup>	--
Obesidad	92(43,6)	74(80,4)	18(19,6)	0,72(0,36-1,31)
Immunosupresión	27(12,8)	12(44,4)	15(55,6) <sup>2</sup>	5,52(2,31-12,81)
Diabetes Mellitus	44(20,9)	34(77,3)	10(22,7)	0,88(0,42-2,13)
Insuficiencia cardíaca	32(15,2)	24(75)	8(25)	1,15(0,55-2,63)
<b>Diagnósticos de ingreso</b>				
Neumonía viral primaria	101(47,9)	70(69,3)	31(30,7) <sup>1</sup>	2,29(1,23-4,34)
EPOC reagudizada	74(35,1)	67(90,5) <sup>1</sup>	7(9,5)	0,24(0,10-0,58)
Neumonía viral más co-infección bacteriana	44(20,9)	30(68,2)	14(31,8)	1,76(0,84-3,67)
<b>Tratamiento antiviral</b>				
Oseltamivir tardía	151(73,3)	113(74,8)	38(25,2)	1,51(0,75-3,26)
<b>Tratamiento de soporte</b>				
Vasopresores	103(48,8)	65(63,1)	38(36,9) <sup>2</sup>	5,17(2,46-10,82)
Corticoides	122(59,2)	93(76,2)	29(23,8)	1,62(0,64-2,41)
Ventilación mecánica en decúbito prono	25(11,8)	10(40)	15(60) <sup>2</sup>	6,70(2,77-16,20)
<b>Eventos en UCI</b>				
Fallo renal agudo	49(23,8)	26(53,1)	23(46,9) <sup>2</sup>	4,91(2,43-9,91)
Terapia renal sustitutiva	22(10,4)	5(22,7)	17(77,3) <sup>2</sup>	16,61(5,66-48,4)
Infección nosocomial	12(5,7)	7(58,3)	5(41,7)	2,51(0,76-8,31)
VMI	141(67,1)	94(66,7)	47(33,3) <sup>2</sup>	16,7(3,92-71,36)
VMNI	87(41,4)	71(81,6)	16(18,4)	0,68(0,32-1,26)
NAVM	14(6,6)	6(42,9)	8(57,1) <sup>1</sup>	5,08(1,67-15,32)
Al menos un cuadrante en RX	175(85)	133(76)	42(24)	0,56(0,15-1,48)
Los 4 cuadrantes en RX	38(18,4)	17(44,7)	21(55,3) <sup>2</sup>	7,13(3,34-15,23)

<sup>1</sup>p<0,05 <sup>2</sup>p<0,001

### 9.3 Análisis multivariante de factores pronósticos de mortalidad en pacientes con EPOC.

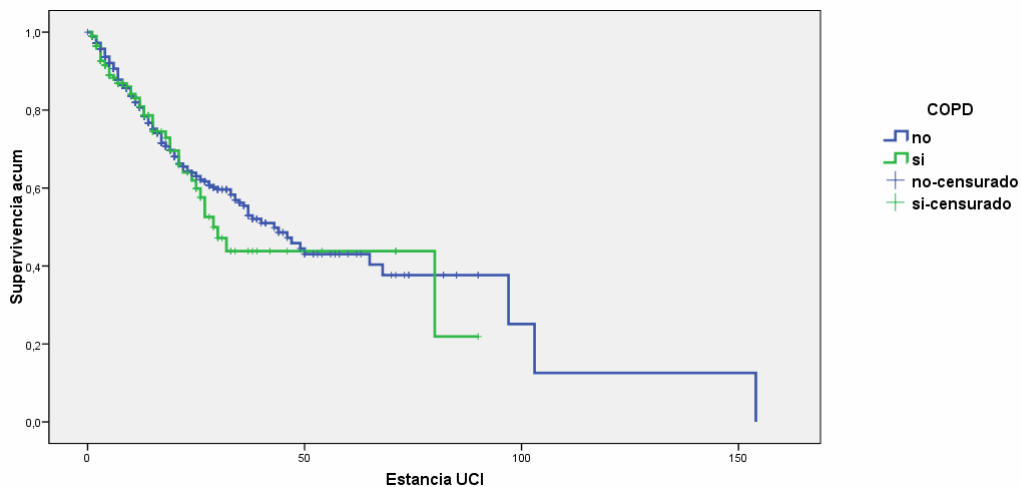
Para confirmar la independencia de la asociación con mortalidad de los factores anteriormente mencionados, ajustamos un modelo de regresión logística binaria por el estadístico de Wald. Tras el mismo, se confirmaron como factores de riesgo independiente la afectación pulmonar en los 4 cuadrantes [OR=;4,51 IC95% (1,78-11,42)] y la gravedad al ingreso [OR=;1,14 IC95% (1,07-1,22)]. Ni la neumonía viral primaria o la reagudización de la enfermedad como diagnósticos de ingreso, el desarrollo de NAVM, o el apoyo vasoactivo con aminas tuvieron un efecto negativo en la mortalidad. Tampoco la VMNI se asoció a un incremento de la mortalidad, al contrario que la VMI que si se relacionó con una mortalidad más alta, ya se empleara inicialmente o después del fracaso de la VMNI [OR=6,75 IC95% (1,48-30,75)].

**Tabla 22. Análisis multivariante de factores pronósticos de mortalidad cruda durante la estancia en UCI en pacientes EPOC.**

<b>Mortalidad</b>	<b>No Ajustado OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>Ajustado OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
Vasopresores	1,41(0,52-3,79)	0,493		
EPOC reagudizada	0,65(0,18-2,38)	0,525		
Neumonía viral primaria	1,64(0,65-4,09)	0,287		
NAVM	2,29(0,48-10,93)	0,298		
APACHE II	1,14(1,06-1,22)	<0,001	1,14(1,07-1,22)	<0,001
Los 4 cuadrantes en RX	3,34(1,22-9,08)	0,018	4,51(1,78-11,42)	0,001
VMI	5,40(0,99-29,31)	0,051	6,75(1,48-30,75)	0,014
VMNI	1,30(0,51-3,26)	0,575		
Fallo renal agudo	1,85(0,69-4,95)	0,221		

## 9.4 Análisis de supervivencia.

El estudio de la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier (**Figura 8**), muestra cómo en el caso de los pacientes con EPOC, ésta fue significativamente menor en comparación con aquellos sin esta patología (log rank test,  $p<0,001$ ). A su vez, con el propósito de analizar un posible efecto negativo en la supervivencia del fracaso de la VMNI y subsiguiente demora en la VMI, se realizó un análisis similar mediante este procedimiento. El resultado de dicho análisis (**Figura 9**) no nos permite afirmar que el fracaso de la VMNI tenga un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con EPOC (log rank test,  $p=0,160$ ).



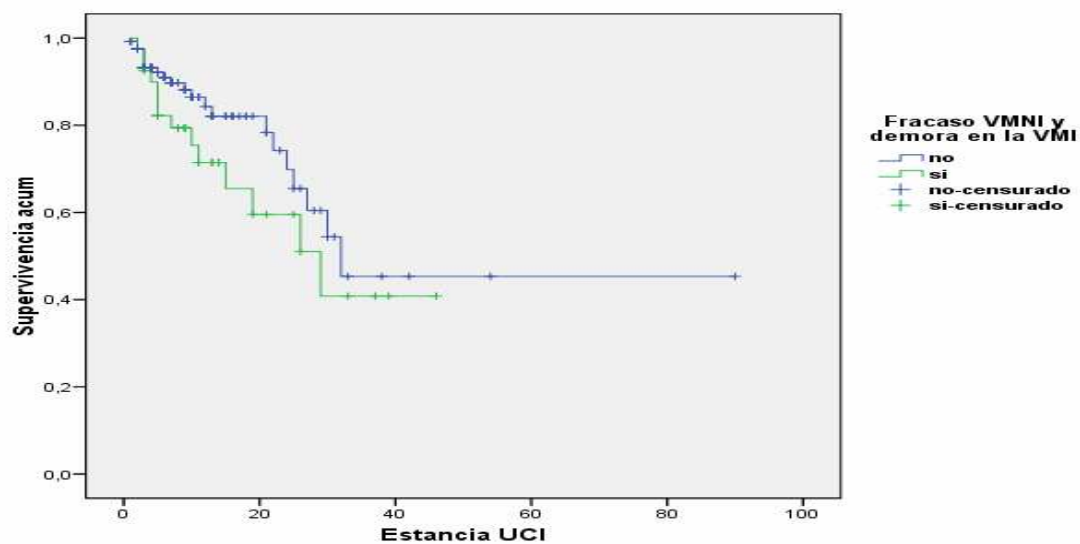


Figura 8. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes con EPOC, ingresados en la unidad de cuidados intensivos con infección grave por influenza A(H1N1)pdm09, con VMI inicial o VMI tras fracaso de la VMNI. Log rank test:  $p=0,160$ .



## **PARTE IV. DISCUSIÓN**

## **Capítulo 10. Discusión.**

### **10.1 Comentarios generales.**

En abril de 2009, en México <sup>38</sup>, y Estados Unidos <sup>163</sup> fue notificado por primera vez el brote por el virus de la gripe A(H1N1)pdm09, virus recombinante con genes víricos humanos, porcinos, y de origen aviar <sup>82,130,164</sup> y que la Organización Mundial de la Salud (OMS) calificó como Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) bajo el Reglamento Sanitario Internacional (2005) World Health Organisation <sup>165,166</sup>. Tras esto, y después de la documentación de la transmisión persona-persona en al menos tres países en dos de los cinco continentes del mundo, esta organización elevó el nivel de pandemia de 5 a 6, el nivel más alto <sup>167</sup> y el 11 de junio de 2009, anunció el inicio de la primera pandemia de gripe del siglo XXI <sup>168</sup>. Desde entonces el virus se extendió rápidamente a otras regiones del mundo <sup>169,170</sup> asociándose a una elevada tasa de mortalidad motivo por el cual se justifican los enormes esfuerzos realizados para su control.

En todo el tiempo transcurrido desde la declaración de la pandemia hasta el momento actual, se han llevado a cabo numerosos estudios básicos y clínicos en relación a la infección por el nuevo virus pandémico, tratando de caracterizarla desde diversos puntos de vista. Sin embargo, pocos de estos estudios se han llevado a cabo en pacientes que requieren ingreso en UCI por una presentación grave de esta infección vírica. En esta Tesis Doctoral se presentan los resultados de un estudio prospectivo de veintiún meses de duración en el que se han incluido una de las series más amplias de pacientes ingresados en UCI con infección por el virus A(H1N1)pdm09 y con un elevado número de variables recogidas, lo cual nos permite mejorar nuestro conocimiento de la epidemiología, presentación clínica, factores de riesgo, manejo

terapéutico y pronóstico de estos pacientes, que supusieron en su momento un reto para la comunidad científica y el sistema sanitario, y que como el rebrote de la enfermedad en el año 2014 pone de manifiesto, sigue siendo un problema de salud de indudable importancia y actualidad <sup>171</sup>.

## **10.2 Características epidemiológicas de la enfermedad grave por Influenza A (H1N1)pdm09.**

En este trabajo presentamos una amplia cohorte de casos de infección por influenza A (H1N1)pdm09 en pacientes ingresados en UCI, con un tamaño muestral superior a otros estudios de cohortes de la misma temática publicados hasta el momento, tanto a nivel general <sup>57,172-175</sup>, como de unidades de críticos <sup>67,73,176</sup>.

Con idea de centrar la situación general de los pacientes incluidos en nuestro estudio, vamos a analizar la gravedad clínica en el momento del ingreso en la UCI así como las patologías de base, diferentes a las que motivaron la hospitalización. En nuestra cohorte, la gravedad, valorada mediante el índice APACHE II, fue de una media de 14,7 puntos, no diferenciándose mucho de algunas series de pacientes críticos con infección por el virus Influenza A (H1N1)pdm09 (13,8 y 13,6 puntos) <sup>73,177</sup> y por otro lado algo inferior a la comunicada por otros autores <sup>67,176</sup>, con 19,7 y 20,1 puntos respectivamente para los estudios citados. En cuanto a las enfermedades subyacentes, en nuestra cohorte, las más observadas han sido la obesidad (35,4%), la EPOC (18,6%) y la inmunosupresión (15,2%). Esta situación basal no difiere mucho de la de otros estudios con metodología y tamaño de muestra similares <sup>44,173</sup>. Por otro lado, el porcentaje de pacientes sin ninguna comorbilidad en el momento de su ingreso en la UCI, fue del 27% en el total de pacientes, y del 21,3% en el total de fallecidos. A este respecto existe disparidad de resultados en la literatura actual. Así, esos porcentajes son

inferiores a los comunicados por dos revisiones <sup>45,178</sup>. En la segunda de ellas, un estudio que comparó las diferencias entre pacientes con gripe A (H1N1)pdm2009 que requirieron ingreso en las UCI de México, Argentina, Ecuador y Colombia, como representación de Latinoamérica, y de España <sup>178</sup>, la media de pacientes sin ninguna comorbilidad en todas las series analizadas era de casi el 50%, siendo la obesidad, las enfermedades pulmonares crónicas, como asma y EPOC, y la cardiopatía las comorbilidades más frecuentemente registradas. Sin embargo, otros autores <sup>43,67</sup> han informado de resultados dispares, con unos porcentajes totales de pacientes sin enfermedad previa del 69,6% y 31,7% respectivamente, aunque contando este segundo estudio, con un tamaño de muestra mucho mayor (n=722 vs.168).

Actualmente existe una gran controversia sobre el uso de corticosteroides en pacientes con formas graves de infección por A (H1N1)pdm09. *A priori*, el tratamiento corticoideo, debería mejorar el pronóstico de estos pacientes debido a la capacidad de este tipo de fármacos de disminuir la respuesta inflamatoria exacerbada provocada por este virus. Sin embargo, un estudio reciente no ha encontrado evidencia de beneficio de la terapia temprana con corticosteroides en estos pacientes con infección por el virus A(H1N1)pdm09 <sup>179</sup>. Incluso en varios estudios, el tratamiento temprano con corticosteroides en los pacientes con insuficiencia respiratoria grave, puede acarrear efectos perjudiciales e incluso llegar a aumentar la mortalidad <sup>180-182</sup>. Por otra parte, la tasa de mortalidad fue similar en los pacientes tratados con una dosis diaria baja ( $\leq 80$  mg de metilpredisolona o dosis equivalente) en comparación con aquellos que recibieron un tratamiento con dosis superiores <sup>175</sup>.

La mortalidad cruda de nuestra cohorte se sitúa en el 23,2% , similar a la descrita en estudios con pacientes críticos de similares características por otros autores <sup>43,44</sup>, y apoyada por datos procedentes de otras investigaciones que comunicaron tasas de

mortalidad de entre el 22-25% <sup>46,47</sup> y de revisiones de la bibliografía <sup>47,183</sup> sugiriendo este hecho, unas características epidemiológicas con valor pronóstico más o menos homogéneas, así como una aceptable representatividad de nuestra muestra y por ello una posible extrapolación de las conclusiones a la población general. En cuanto a la mortalidad por grupos de riesgo, la EPOC es la notificada con más frecuencia entre los pacientes ingresados en las UCI españolas por gripe A (H1N1) <sup>46</sup>, con una mortalidad del 16,8% <sup>54</sup>, siendo en nuestra cohorte del 23,2%.

En nuestra cohorte, del total de pacientes incluidos, el 4,5% eran mujeres embarazadas, prevalencia similar al informado en Australia y Nueva Zelanda <sup>43</sup>. Del total de mujeres incluidas en el estudio, 234 (51,5%) estaban en edad reproductiva. De ellas, 50 (21,4%) estaban embarazadas, con una mortalidad en la UCI asociada del 18% (9 fallecidas) y un riesgo independientemente relacionado con un mayor APACHE II y con la obesidad. No observamos diferencias en el APACHE II, SOFA, uso de corticoides, necesidad de ventilación mecánica (VMI o VMNI) o precocidad en la administración de oseltamivir con respecto a las no embarazadas. Si que observamos menor prevalencia de obesidad (16% vs. 41,1%), en la línea de otro estudios <sup>184,185</sup>, y mayor uso de drogas vasoactivas (56% vs. 39,9%). Respecto al tratamiento antiviral, sólo una minoría de las embarazadas (13,7%) lo recibió de manera precoz, lo que podría predisponer a estas pacientes a más complicaciones, como la neumonía viral primaria; concretamente en nuestra serie con una prevalencia de neumonía viral más alta comparada con las no embarazadas (92% vs. 62,7%).

Otro aspecto a destacar es la mortalidad asociada a la obesidad. En nuestra serie, la obesidad es el factor de riesgo más comúnmente observado en la muestra total de pacientes incluidos (35,4% de los pacientes fueron obesos con IMC >30), al igual que ocurre en otros estudios <sup>43,67,73</sup> y con una tasa de mortalidad asociada del 22,3%, muy

similar a la mortalidad global registrada en nuestra cohorte. Sin embargo, otros trabajos no han podido encontrar una asociación entre mortalidad y obesidad <sup>59-61,100</sup>, relación que tampoco se ha podido demostrar en esta Tesis Doctoral.

### **10.3 Impacto de la administración precoz de oseltamivir en pacientes con enfermedad grave por Influenza A (H1N1)pdm09.**

Hasta el momento, la mayoría de los datos disponibles sobre la eficacia de los antivirales que inhiben la neuraminidasa (NA) como el oseltamivir se han obtenido a partir de estudios realizados en pacientes con cuadros leves o moderados y con infección por diferentes tipos de virus como el virus de la influenza B 69,74,84,113,114,38,172,186–188 en los que se ha asociado a una menor duración de la enfermedad y fiebre así como con menor incidencia de complicaciones. Ahora bien, cuando hablamos de pacientes críticos, la verdadera influencia en el pronóstico del tratamiento antiviral con oseltamivir es difícil de valorar. Hay que tener en cuenta que los casos graves de gripe A (H1N1)pdm09 tienen un comportamiento diferente a los de gripe estacional, porque ha demostrado su capacidad para producir una afectación rápida y grave del pulmón, con desarrollo de SDRA y muerte por insuficiencia respiratoria refractaria. En este contexto especial, y considerando a su vez la relativamente frecuente situación de fallo de órganos en estos pacientes, con la repercusión que este hecho puede tener en el comportamiento farmacocinético de los fármacos en el organismo, se hace difícil trasladar el impacto del tratamiento antiviral desde estudios donde los pacientes incluidos tienen una afectación leve o moderada por el virus de la gripe. Es por esto que nuestro análisis puede resultar de gran interés. Además, nos hemos centrado en el impacto pronóstico de la administración de oseltamivir en la mortalidad y en otros indicadores de evolución en estos pacientes. Sin embargo, el *gold-standard* para demostrar impacto sobre la mortalidad de un fármaco es un ensayo clínico aleatorizado. Este diseño entraña complejidad en lo que respecta a su puesta en marcha y desarrollo, además de requerir de un periodo de tiempo relativamente prolongado para su consecución. Por este motivo, y por la gravedad de la

presentación del cuadro clínico, este tipo de estudio no pudo realizarse. Por ello, estudios de cohortes amplias como el presente, son de gran valor para responder a la pregunta de si la administración precoz de oseltamivir reduce la mortalidad y/o la morbilidad o si se trata de una intervención futil.

Dos estudios publicados <sup>176,189</sup> sobre el impacto del tratamiento antiviral en pacientes con virus de la gripe A (H1N1)pdm09 incluyeron sólo un número limitado de pacientes en estado crítico. El primero de ellos (con un total de 272 pacientes, 68 de los cuales eran críticos) informó de que la única variable independientemente asociada a un resultado positivo era la administración del agente antiviral dentro de los 2 días desde la aparición de la enfermedad. No obstante, del total de pacientes incluidos, sólo el 25% fueron ingresados en una UCI y la tasa de mortalidad observada fue muy baja (7%). Por otra parte, en el segundo estudio (con 899 pacientes incluidos, de los cuales 58 eran pacientes críticos) se concluía que los pacientes que habían recibido oseltamivir tenían más probabilidades de sobrevivir (OR = 7,4). Otros autores han estudiado también el impacto del tratamiento sobre la mortalidad aunque de manera retrospectiva. El primero de ellos <sup>132</sup> incluyó a 506 pacientes hospitalizados y encontraron que el tratamiento precoz se asoció con menor incidencia de complicaciones y una menor mortalidad hospitalaria. Sin embargo, este estudio solo incluyó a un número mínimo de pacientes críticos (n=30; 12,4%). Por su parte, el segundo estudio <sup>133</sup> analizó el curso clínico de 442 pacientes que recibieron oseltamivir durante la pandemia en México. Los autores encontraron que tanto la probabilidad de desarrollar neumonía como la de sufrir una neumonía grave se incrementaba con el retraso en la administración del antiviral. Sin embargo, solo algo más de la mitad de los pacientes (54,4%) fueron hospitalizados y se desconoce cuántos de éstos tuvieron que ingresar en la UCI. En el último <sup>134</sup> se evidenció, en más de 1200 pacientes hospitalizados pero no críticos, que el tratamiento



precoz se asociaba con un menor desarrollo de infiltrados radiológicos y con la reducción del tiempo de eliminación del virus.

En nuestra cohorte de pacientes ingresados en UCI, prospectiva y multicéntrica, el porcentaje de tratamientos con oseltamivir administrados de forma precoz en el total de pacientes fue del 20,9% y la tasa de mortalidad observada del 23,2%, con una diferencia significativa entre el grupo de pacientes que recibieron oseltamivir en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas de la infección y los que lo recibieron de manera tardía (16,1% vs. 24,7%; OR=1,7). Una posible explicación a esta reducción en la tasa de mortalidad podría encontrarse en la patogénesis de la enfermedad, la cual sugiere que una rápida inhibición de la replicación viral desde el momento de la infección puede reducir la intensidad y duración de los síntomas <sup>190-193</sup>, a la vez que muestra una disminución significativa del periodo de excreción del virus y un aumento de la curación virológica <sup>131</sup>.

En cuanto a la duración de la hospitalización de estos pacientes, en nuestra cohorte, tanto la duración de la estancia en la UCI como de la hospitalaria en los pacientes que recibieron la terapia antiviral de forma tardía fue significativamente mayor que en aquellos que fueron tratados dentro de las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas (10, 4-19 vs. 7, 3-10 y 16, 9-29 vs. 12, 8-24). A este respecto, tanto una revisión de la literatura con más de 3000 pacientes con infección confirmada o probable por el virus influenza A (H1N1)pdm09 <sup>183</sup> así como otro estudio que incluyó pacientes hospitalizados con infección por varios subtipos del virus influenza <sup>117</sup>, también han comunicado resultados en este mismo sentido.

Es importante comentar también el posible impacto que puede tener la administración precoz de oseltamivir en pacientes con infección grave por el virus influenza A(H1N1)pdm09 a nivel de consumo de recursos hospitalarios. Para ello

estudiamos la relación entre precocidad de la administración antiviral y la resolución clínica, que se manifiesta por una reducción en días de ventilación mecánica, y que actualmente es desconocida. En la cohorte de pacientes objeto de estudio de esta Tesis Doctoral, la administración precoz de oseltamivir se asoció a una reducción significativa de 3 días de ventilación mecánica y, como hemos comentado anteriormente, de 4 días de estancia total hospitalaria y 3 días menos de estancia en la UCI. La ventilación de tipo invasiva, también considerada como una variable descriptora de la utilización de recursos hospitalarios, fue más frecuentemente utilizada en pacientes con tratamiento antiviral tardío. Otros indicadores como el uso de fármacos vasopresores, la necesidad de terapias de sustitución renal, o la aparición durante el ingreso de infecciones por otros gérmenes diferentes al virus influenza, fueron más comunes en los pacientes tratados tardíamente, si bien no se observó significación estadística en el análisis realizado.

Oseltamivir es un inhibidor de la NA que tras su absorción en el tubo digestivo, rápidamente se convierte en su forma activa, oseltamivir carboxilato (OC), con una biodisponibilidad superior al 80% y gran penetración pulmonar <sup>105</sup>. Existe una limitada experiencia sobre la efectividad del oseltamivir administrado por vía enteral en pacientes críticos, los cuales pueden tener alteración de la motilidad gástrica y una menor absorción intestinal del medicamento. Esta situación podría verse agravada por el incremento en el volumen de distribución observado en este tipo de pacientes, especialmente cuando requieren ventilación mecánica, lo cual podría ocasionar menores niveles plasmáticos del fármaco y menor efectividad antiviral. Algunos autores <sup>106,107</sup> han sugerido que mantener elevada la concentración plasmática o el área bajo la curva de oseltamivir por encima del 50% de su CMI puede ser útil para lograr la supresión óptima de la replicación viral. En nuestra cohorte, y con el objetivo de conseguir

concentraciones altas, aproximadamente el 65% de los pacientes ingresados en la UCI con infección por el virus influenza A(H1N1)pdm09 recibió una dosis alta de oseltamivir (300 mg/día), de acuerdo con las recomendaciones de la OMS <sup>152</sup>, aunque a la luz de nuestros resultados, este hecho no repercutió en una menor tasa de mortalidad en este grupo de pacientes con respecto al que recibió 150 mg/día (20,5% vs. 23,7%;  $p=0,23$ ). Estos resultados corroboran los de un estudio <sup>194</sup> sobre absorción intestinal y farmacocinética de oseltamivir en pacientes críticos con infección por gripe A(H1N1)pdm09, en el que los autores hallaron que las dosis habituales de 150 mg/día obtenían niveles plasmáticos similares en pacientes críticos respecto de los ambulatorios, lo que demuestra que esta pauta posológica resulta suficiente para alcanzar las concentraciones deseadas en pacientes críticos y que logra una adecuada inhibición de la neuraminidasa viral.

Otro aspecto de interés que hemos estudiado en este trabajo es el relacionado con los factores predisponentes a recibir el agente antiviral más tarde de lo deseable, que en nuestra serie fueron la obesidad, la VMI, el fallo renal agudo y una radiografía de tórax con al menos un cuadrante afectado. Estos factores, aunque no modificables, sí que deben de servirnos como toque de atención para instaurar lo antes posible el tratamiento antiviral, con los beneficios para el paciente anteriormente comentados. Además, hemos comprobado que por cada día de demora en el tratamiento se incrementa el riesgo proporcional de mortalidad, con una HR=1,1; IC95% 1,04-1,18; este resultado está en consonancia con un reciente metaanálisis <sup>195</sup> en el que se incluyeron un total de 29234 pacientes críticos de 78 estudios diferentes, y apoya aún más la importancia de la precocidad en la administración.

A la vista de todos estos resultados, esta Tesis Doctoral proporciona datos clínicos que confirman el impacto beneficioso de la terapia con medicación antiviral precoz sobre el pronóstico en una gran cohorte de enfermos críticos.

#### **10.4 Terapia corticoidea en pacientes con enfermedad grave por Influenza A (H1N1)pdm09 ingresados en la UCI.**

Los corticosteroides tienen efectos inhibitorios sobre una amplia gama de respuestas inmunes específicas mediadas por células T y células B, así como efectos supresores potentes sobre las funciones efectoras de los fagocitos. Debido a sus efectos inhibidores sobre la función inmunológica, tanto adquirida como innata, estos fármacos son muy eficaces para bloquear los efectos perjudiciales de la cascada inflamatoria así como en el manejo de muchas de las manifestaciones agudas de trastornos inflamatorios y autoinmunes <sup>196</sup>. Difunden a través de la membrana celular y se unen al receptor de intracelular para formar un complejo que se transloca en el núcleo. Este complejo interactúa con el ADN, lo que resulta en la transcripción alterada de varios genes sensibles a glucocorticoides <sup>197</sup>.

La administración de dosis bajas de corticosteroides es uno de los puntos clave de la terapia recomendada por la ‘Surviving Sepsis Campaign’ <sup>135</sup>. No obstante, datos recientes han puesto en duda el uso generalizado de los corticosteroides para el tratamiento de los pacientes con sepsis grave. En un estudio, en el que se incluyeron pacientes con sepsis grave y shock séptico, se ha demostrado una mayor duración de la estancia en la UCI y de la mortalidad hospitalaria para los pacientes tratados con corticosteroides <sup>136</sup>. En otro trabajo, el uso de corticosteroides sistémicos en el tratamiento de infecciones virales graves, se asoció con un peor resultado para los pacientes que lo recibieron frente a los que no <sup>198</sup>. Similar resultado fue publicado por otro trabajo <sup>180</sup> en el que al valorar a 245 pacientes críticos con infección por el virus pandémico, se observaba además una mayor prevalencia de infecciones bacterianas y fúngicas invasivas, así como de una mayor estancia en UCI y un aumento de la mortalidad cruda en pacientes que recibían corticoides.

El principal hallazgo de nuestro estudio en relación con este objetivo es que la terapia con corticosteroides no mejora la supervivencia en pacientes con neumonía grave a causa de la infección por el virus influenza A(H1N1)pdm09, aunque es importante destacar que en los pacientes mayores de 64 años, se observa una cierta tendencia a aumentar la tasa de mortalidad. Pero hay varias consideraciones que hay que comentar por lo controvertido del tema. Hasta el momento actual se ha recomendado el uso de corticosteroides como coadyuvante al tratamiento antiviral en los pacientes con neumonía grave por el virus influenza A (H1N1)pdm09, fundamentalmente debido al curso rápido y fatal de esta enfermedad. En la primera serie europea, se informó que el 34,4% de los pacientes había recibido tratamiento con corticosteroides <sup>73</sup>. Por otro lado, el uso de corticosteroides como terapia adyuvante para pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad ha sido evaluada en varias investigaciones. Y en la primera serie de pacientes críticos <sup>182</sup> con 220 pacientes ingresados en Servicios de Medicina Intensiva de todo el mundo por medio del registro de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM), se demostró que el uso de corticoides no sólo no resultaba ser beneficioso para la evolución de los pacientes, sino que aumentaba la tasa de neumonía intrahospitalaria en aquellos que los habían recibido.

En un estudio prospectivo de 46 pacientes que requirieron hospitalización en la UCI debida a la neumonía <sup>199</sup>, se publicó que la terapia con hidrocortisona se asociaba con una reducción en la mortalidad, aunque el bajo tamaño muestral así como una mortalidad nula en el grupo de pacientes con tratamiento frente al que no lo recibió, hacen cuestionable las conclusiones de este trabajo. Más recientemente, tres estudios han explorado el impacto del uso de corticosteroides en pacientes con infección por el virus pandémico A(H1N1)pdm09 <sup>180-182</sup>. El primero de ellos, con pacientes críticos, informó tanto de una mortalidad a los 90 días como de una estancia en la UCI, mayores

en aquellos pacientes con tratamiento corticoideo frente a los que no lo recibieron. En el segundo, con 220 pacientes críticos incluidos, el tratamiento corticoideo parecía estar asociado a una mayor tasa de mortalidad en UCI, aunque en el análisis multivariante ajustando por variables confusoras no se confirmaba este resultado, pero sí su asociación a una mayor prevalencia de superinfección. El tercero <sup>181</sup>, una serie francesa de pacientes críticos infectados por influenza A (H1N1)pdm09, y sin otros criterios para el uso de corticoides aparte de SDRA, no sólo no reporta beneficio del tratamiento corticoideo, sino que sugiere un efecto negativo cuando éstos se administran de manera precoz, entendida ésta como antes de los tres primeros días de ventilación mecánica, ya que parecía estar asociada con una mayor incidencia de episodios de neumonía nosocomial adquirida durante el tiempo de estancia en la UCI. En esta Tesis Doctoral, de diseño prospectivo y con el mayor tamaño muestral hasta la fecha, no se ha encontrado un efecto beneficioso de la terapia con corticosteroides en los pacientes con infección grave por influenza A (H1N1)pdm09 ingresados en la UCI. Especialmente destacable este hecho en los pacientes mayores de 64 años, en los que hemos observado que el tratamiento corticoideo, aunque sin llegar a la significación estadística, presenta una fuerte tendencia a aumentar la mortalidad. Además, en los pacientes que necesitaron de VMNI, la administración de corticoides se encontró como un factor relacionado con el fracaso de la misma.

El papel de la respuesta inmune en los casos de infección viral grave aún no está claro, y su comprensión sería particularmente útil de cara al desarrollo de estrategias de manejo clínico más eficaces. Los pacientes afectados por la infección gripal pandémica A(H1N1)pdm09 muestran una respuesta inmune ante el virus fuera de lo habitual. En un estudio en pacientes con enfermedad respiratoria grave por el virus pandémico <sup>185</sup> se determinaba que esta patología se caracteriza por la secreción

temprana de citoquinas Th17 y Th1, por lo general asociadas con la inmunidad celular. Por otra parte, otros autores<sup>200</sup> han demostrado un control más lento de la carga viral y una desregulación inmune (por la excesiva activación de citoquinas) en pacientes con presentación grave en comparación con el que presentó una forma más leve de la enfermedad. Teóricamente, el tratamiento con corticosteroides suprime la reacción inflamatoria y evita la migración de las células pro-inflamatorias desde la circulación a los tejidos debido a la supresión de la síntesis de quimiocinas y citocinas. Sin embargo, en otro trabajo<sup>201</sup> no se observaron diferencias en la evolución del  $TNF_{\alpha}$  entre los pacientes con infecciones pulmonares bacterianas graves tratados con hidrocortisona y los no tratados.

Los casos de infección grave por influenza pandémico A (H1N1)pdm09 muestran una progresión rápida de la enfermedad en las vías respiratorias bajas que resulta en una insuficiencia respiratoria aguda y en el desarrollo de SDRA. En los pacientes con LPA/SDRA, los niveles de citocinas proinflamatorias ( $TNF_{\alpha}$ , IL1b e IL-6), los niveles de cortisol, y las puntuaciones de los índices de disfunción de órganos, son persistentemente altos<sup>202</sup>. Varios metaanálisis que han evaluado el riesgo de desarrollar SDRA así como la mortalidad, han encontrado que la terapia con corticosteroides puede reducir la mortalidad cuando se usa después del inicio del SDRA, pero que sin embargo el uso precoz de los corticosteroides podría aumentar la incidencia de esta síndrome<sup>203</sup>. En resumen, este estudio no recomienda la administración rutinaria de corticosteroides en pacientes críticos con neumonía viral por gripe pandémica A (H1N1)pdm09, especialmente en pacientes mayores de 65 años.

En nuestro estudio, ni la mortalidad ni la estancia en la UCI se vieron afectados por el uso de corticosteroides. Es más, en una primera aproximación bivariada, su uso



parece estar relacionada con una mayor duración de la estancia en UCI y de la mortalidad aunque este hecho no se confirma en el análisis multivariado.

## **10.5 Epidemiología, características clínicas y pronóstico de los pacientes sometidos a ventilación mecánica no invasiva con enfermedad grave por Influenza A (H1N1)pdm09.**

El uso de la ventilación mecánica no invasiva en adultos ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la exacerbación de la EPOC, edema pulmonar cardiogénico, y en IRA en pacientes inmunocomprometidos <sup>204</sup>. En estos pacientes, la VMNI ha demostrado una reducción significativa de la tasa de intubación endotraqueal y de complicaciones asociadas a la ventilación mecánica, así como unas mayores tasas de supervivencia. No obstante, algunos meta-análisis argumentan en contra del uso de la VMNI en la IRA, porque no ofrece ventajas sobre la ventilación convencional <sup>204,205</sup>. Por otra parte, retrasar la intubación en pacientes hipoxémicos con neumonía puede aumentar el riesgo de complicaciones y de mortalidad <sup>206,207</sup>.

En la primera etapa tras la pandemia, la recomendación más extendida con respecto a la insuficiencia respiratoria por influenza A (H1N1)pdm09, fue la de que la VMNI no podía ser considerada como la técnica de elección para el manejo de estos pacientes, debido a la alta tasa de fracaso registrada (75%), y a una mortalidad del 38% asociada a ese fracaso. Además, el retraso en la intubación orotraqueal también se asociaba a un mayor riesgo de muerte <sup>208</sup>.

Hasta el momento existe poca evidencia acerca del uso de esta estrategia ventilatoria en pacientes con enfermedad grave por el virus influenza A (H1N1)pdm09 que requieren ingreso en UCI. La Sociedad Británica del Tórax y la OMS, probablemente apoyados en un estudio previo de la European Society of Intensive Care Medicine <sup>209</sup> sobre el síndrome respiratorio agudo durante la pandemia <sup>210</sup> incluyen la VMNI como un procedimiento de alto riesgo para la transmisión de la enfermedad en la IRA causada por la influenza A (H1N1)pdm09, aunque se ha demostrado que la

intubación se asocia con un mayor riesgo de transmisión mediante partículas durante el síndrome respiratorio agudo grave <sup>211</sup>. No obstante, algunos trabajos sugieren que la VMNI se puede utilizar en el manejo de algunos casos clínicos específicos de insuficiencia respiratoria <sup>212,213</sup>. En nuestra cohorte la VMNI se utilizó en el 37,7% de los pacientes ventilados, lo que corresponde al 28,6% del total de pacientes con infección grave por influenza A (H1N1)pdm09 incluidos en nuestro estudio. Estos resultados son comparables a los publicados por otras series con un promedio de casos de alrededor del 25% <sup>67,173,176</sup> que van desde 19% <sup>173</sup> al 40,7% <sup>176</sup> en los pacientes ventilados, con y sin neumonía. En general, estos informes incluyen un total de 158 pacientes con VMNI pero sólo tres de estas series <sup>67,176,214</sup>, con un total de 94 pacientes, evaluaron el éxito de la VMNI, informando de un porcentaje de alrededor del 25% de los casos (del 14,6% <sup>67</sup> a 58,8%<sup>214</sup>). Pero hay que destacar que ninguno de estos estudios ha sido diseñado con el propósito de estudiar sólo el papel de la VMNI, por lo que la heterogeneidad y la ausencia de criterios estandarizados para iniciarla es, obviamente, una debilidad. En un estudio reciente, con pacientes críticos con neumonía por influenza pandémica A (H1N1)pdm09 <sup>215</sup> se comunicaron porcentajes similares, con un 36,1% de pacientes con VMNI del total de ventilados, y con un porcentaje de éxito en el uso de este modo de ventilación del 40,7% y un fracaso en el 59,3% de los casos. En nuestra cohorte, con una casuística mucho mayor, la proporción de éxito de la ventilación no invasiva se sitúa en el 43,5%.

Pero una cuestión clave es el pronóstico de los pacientes en los que fracasa la VMNI y deben ser intubados, y si el lapso de tiempo transcurrido es realmente perjudicial para su resultado clínico. Algunos estudios han informado de un aumento del riesgo de complicaciones y de un peor pronóstico en los pacientes hipoxémicos intubados después de fracaso de la VMNI <sup>206,207,216,217</sup>.. En nuestra serie,

los pacientes ventilados invasivamente después del fracaso de la VMNI y los inicialmente intubados y ventilados invasivamente presentaban una mortalidad similar (36% vs. 34%). Además, en los pacientes que fallecen, el tiempo transcurrido hasta la muerte también es similar en ambos grupos (12,7 días de media vs. 13,3 días). En cuanto a la morbilidad, entendida ésta como días de estancia en la UCI, volvemos a obtener resultados parecidos en los pacientes con fracaso de la VMNI y posterior intubación y en los ventilados invasivamente desde el inicio (14 vs. 15 días). Resultados parecidos obtenemos para la estancia hospitalaria (20 vs. 21 días) Así, para las variables de resultado clínico clásicas, y en caso de fracaso de la VMNI, no observamos ningún beneficio con respecto a la ventilación invasiva en el manejo de la infección respiratoria grave por influenza A (H1N1)pdm09, lo cual sumado a la alta tasa de fracaso de este tipo de ventilación mecánica no haría recomendable su uso en este tipo de pacientes. Ahora bien, cuando la VMNI se realiza con éxito y no hay necesidad de intubar posteriormente, este hecho repercute positivamente, tanto en la tasa de mortalidad frente a una VMI desde el inicio (5,6% vs. 34%), como en la duración de la estancia en la UCI (6 vs. 15 días) o en el hospital (12 vs. 21 días). Es por esto que conocer los factores predictivos de un fracaso en la VMNI pueden ser de gran interés. Para ello realizamos un análisis multivariante, e identificamos como factores asociados al fracaso de la VMNI un valor de SOFA mayor de 7 puntos (OR=2,62 IC95% 1,25-5,50), una imagen radiológica al ingreso con dos o más cuadrantes afectados (OR=2,51 IC95% 1,41-4,48) y el uso de drogas vasoactivas (OR=6,35 IC95% 3,35-12,03). Estos resultados son similares a los de otro estudio<sup>215</sup> aunque ellos analizan los factores asociados al éxito de la ventilación no invasiva, siendo éstos la estabilidad hemodinámica (entendida como la ausencia o no necesidad de tratamiento vasopresor) y una placa de tórax con menos de dos cuadrantes afectados.

Sería útil aportar datos acerca del tiempo de demora en la ventilación invasiva tras el fracaso de la no invasiva, reconocemos esta limitación ya que en nuestra base de datos no se ha registrado esta variable. A la vista de estos resultados, en los pacientes críticos con infección por influenza A (H1N1)pdm09 con sólo un cuadrante afectado en la imagen radiológica, un SOFA menor de 7 puntos y en los que no se necesita el uso de fármacos vasoactivos, la VMNI podría recomendarse como estrategia ventilatoria inicial en lugar de la ventilación invasiva, tanto por la menor mortalidad en la UCI como por la menor duración de estancia tanto en UCI como hospitalaria que muestran. Adicionalmente, en nuestra cohorte, en caso de fracaso de la VMNI, y necesidad de intubar posteriormente, tampoco hay evidencia de que esto suponga un incremento en la tasa de mortalidad con respecto a los pacientes sometidos a ventilación invasiva desde el inicio.

## **10.6 Epidemiología, características clínicas y pronóstico de los pacientes mayores de 64 años con enfermedad grave por Influenza A (H1N1)pdm09.**

Hasta la fecha, se ha prestado muy poca atención al impacto de la infección grave por el virus influenza A (H1N1)pdm09 en la población de 65 años o más. Las primeras informaciones revelaron que esta infección viral afectaba especialmente a los adultos sanos, jóvenes o de mediana edad. Ninguno de los primeros dieciocho casos de infección por A (H1N1)pdm09 en México, era mayor de 65 años <sup>38</sup>. Así, en la primera serie europea, sólo un paciente (3,1%) era mayor de 65 años <sup>73</sup>. Otras investigaciones coincidieron en que las tasas de hospitalización y de ingreso en UCI debido a la infección gripal por el virus A (H1N1)pdm09 no eran superiores en los mayores de 64 años comparadas con otros grupos de edad <sup>218,219</sup>. En el primero de ellos, este grupo suponía un 3,1% del total de pacientes incluidos y en el segundo, un 2,2%, si bien ambos porcentajes son referidos al total de pacientes hospitalizados en cualquier área hospitalaria sin presentar datos concretos para la UCI. Estos resultados difieren de otra serie reciente <sup>220</sup> con un 8,5% de pacientes mayores de 64 años sobre el total de hospitalizados con síntomas. En una serie italiana, sólo el 4,3% de los pacientes con determinación microbiológica confirmada del virus influenza A (H1N1)pdm09 eran mayores de 64 años <sup>174</sup>, aunque en este estudio sólo 7 pacientes fueron ingresados en la UCI. En nuestra cohorte de pacientes críticos, esta cifra es algo mayor, con un total de 142 pacientes (12,3%) de pacientes mayores de 64 años.

Esta Tesis Doctoral pone de manifiesto que las características clínicas y la evolución de la enfermedad por influenza A (H1N1)pdm09 que ocasionó la hospitalización en la UCI de pacientes de 65 años o más, así como sus enfermedades subyacentes, son diferentes de las que se encuentran en los adultos más jóvenes.

En nuestra serie, la prevalencia de enfermedades subyacentes en los pacientes mayores de 64 años hospitalizados debido a la infección por el virus A (H1N1)pdm09 es mayor respecto a los adultos más jóvenes <sup>44,189</sup>. Los enfermos de 65 años o más constituyen una población más debilitada y por ello más propensa a presentar enfermedades subyacentes. Sin embargo, a pesar de que 6 de las 9 enfermedades subyacentes analizadas fueron más frecuentemente observadas en pacientes de 65 años o más, sólo la inmunosupresión representa un factor de riesgo independiente de mortalidad en este grupo. La enfermedad hematológica y la infección por el VIH han sido previamente identificadas como variables asociadas de forma independiente con un peor resultado <sup>220</sup>. La inmunosupresión también se ha asociado con mortalidad en niños con gripe A (H1N1)pdm09 documentada <sup>221</sup>.

En nuestra cohorte de pacientes, la neumonía viral primaria fue significativamente menor en pacientes de edad avanzada. La mayoría de los pacientes que requieren ingreso en la UCI tienen insuficiencia respiratoria principalmente causada por una neumonía por el virus influenza. En pacientes con infección respiratoria por influenza A (H1N1)pdm09, la neumonía viral primaria o la presencia de co-infección bacteriana se han asociado con un peor pronóstico del paciente <sup>74,219</sup>. Además, la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes de edad avanzada comparado con el resto, aunque una gran proporción de ellos fueron ingresados en la UCI sin neumonía viral y la incidencia de co-infección fue similar en ambos grupos, lo que refleja la influencia de la edad y las enfermedades subyacentes en este mal pronóstico. Por otra parte, la extensión de la afectación radiológica, que también ha sido identificada como un factor de mal pronóstico en los pacientes infectados por el virus A (H1N1)pdm09 <sup>222</sup>, también fue menor en el grupo de población de 65 años de edad o más.

Los resultados que hemos obtenido en esta Tesis Doctoral están de acuerdo con una serie reciente<sup>220</sup> que incluyó 585 pacientes de los que 71 requirieron ingreso en la UCI y entre los que se registrados 50 (8,3%) mayores de 64 años del total de incluidos. En ella, la edad media en el grupo de pacientes de mayor edad fue de 72 años, y al igual que en nuestro estudio, con una prevalencia global de enfermedades subyacentes, mayor que la de los adultos jóvenes (88% vs. 51,2%), siendo la EPOC la más frecuente (46%), muy similar a nuestro resultado (43,7%). Los autores informan además de una menor incidencia de neumonía viral en adultos mayores de 65 años, al igual que lo comunicado en nuestro trabajo. No obstante, en lo referente a mortalidad, en este estudio no se encontraron diferencias entre los dos grupos, quizás debido al reducido número de pacientes críticos incluidos.

En contraste con lo comunicado en las primeras series, la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes de edad avanzada en comparación con los sujetos más jóvenes. En este trabajo, se presenta una tasa de mortalidad cercana al 33,1% en la población de edad avanzada que requiere ingreso en UCI (frente a un 21,8% en el grupo de pacientes más jóvenes). Además, en este grupo de pacientes, después de ajustar por variables de confusión, la administración de la terapia antiviral después de las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas, se asoció con una mayor mortalidad, de la misma forma que el uso de fármacos corticosteroides puede afectar negativamente a la supervivencia.

Hay trabajos que sugieren una menor mortalidad en los pacientes mayores de 64 años con gripe A (H1N1)pdm09 respecto a los adultos más jóvenes<sup>67,223</sup>. En uno de ellos, una serie argentina, se apuntaba una mortalidad menor en los pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad, observándose una tasa asociada dos veces mayor en los hombres mayores de 64 años que en las mujeres. En otro trabajo se informa



además que pertenecer a un grupo de edad mediana o joven fue identificado como el principal factor de riesgo de mortalidad por la gripe A (H1N1)pdm09 <sup>224</sup>. Sin embargo, en una serie española de pacientes con infección por influenza A (H1N1)pdm09 sin criterios de gravedad, no se pudieron encontrar diferencias en la mortalidad entre las pacientes mayores de 64 años y los más jóvenes <sup>220</sup>.

Cabe señalar recientes hallazgos acerca de diferentes cambios en la epidemiología de la infección por el virus influenza A(H1N1)pdm09. Una de las modificaciones más destacadas es que la distribución por edades de los casos de gripe se ha desplazado abarcando a otros grupos de edad hasta el momento no considerados como de riesgo <sup>225,226</sup>. El desarrollo de altas tasas de inmunidad natural en las poblaciones más jóvenes que fueron afectados en primer lugar, podrían explicar este cambio en la distribución por edades.

Nuestros resultados muestran que en los sujetos más gravemente enfermos debido a la infección por influenza A (H1N1)pdm09 (los pacientes ingresados en la UCI), la mortalidad es significativamente mayor en los pacientes mayores de 65 años comparados con la población de menor de edad. Esto está de acuerdo con estudios recientes en los que se concluye que la tasa de mortalidad más alta y la proporción de muertes en pacientes hospitalizados por el virus A (H1N1)pdm09 tuvieron lugar en pacientes de 65 años o más <sup>225,227,228</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que la inmunidad celular contra el virus de la gripe A (H1N1)pdm09 se deteriora claramente en pacientes de mayor edad, hecho que puede contribuir a una mayor gravedad una vez adquirida la infección <sup>229</sup>. De hecho, mientras que la protección contra la infección viral está mediada principalmente por anticuerpos, la protección contra las consecuencias graves es mediado principalmente por el sistema inmune celular produciendo aclaramiento viral <sup>230</sup>.

Como se ha comentado anteriormente en esta discusión, varios estudios han demostrado que el tratamiento antiviral administrado de forma tardía se asocia con un alto riesgo de ingreso en la UCI, con la insuficiencia respiratoria, con una duración de la estancia hospitalaria más prolongada, y con la mortalidad. Estos hallazgos han sido comunicados tanto en cohortes generales como de pacientes críticos <sup>108,132,176</sup>. Los resultados obtenidos en este trabajo confirman este efecto beneficioso de la terapia antiviral con oseltamivir, administrada en las primeras 48 horas desde el inicio de la enfermedad en las personas de edad avanzada, aunque un estudio reciente sugiere que el efecto protector de oseltamivir fue mayor en los pacientes de edad inferior a 60 años <sup>231</sup>.

En nuestra cohorte de pacientes mayores de 64 años, la gravedad de los que recibieron corticosteroides como coadyuvante en el momento del ingreso en la UCI fue mayor que la del resto de pacientes, con APACHE II 21 (16-25) y 17 (14-21) respectivamente. Sin embargo, después de considerar y controlar las variables de confusión, incluyendo la gravedad de la enfermedad, la administración de corticosteroides mostró una fuerte tendencia a ser un factor de riesgo para mortalidad (OR=2,39; IC95% 0,98-5,91;  $p=0,058$ ). Por este motivo, nuestros resultados no apoyan el uso de este tipo de fármacos en pacientes ancianos infectados con el virus A (H1N1)pdm09 que requieren ingreso en la UCI.

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, los clínicos responsables de este tipo de pacientes han de estar alertas y mantener un alto nivel de sospecha de infección por influenza A (H1N1)pdm09 en pacientes con signos y síntomas atribuibles en los pacientes mayores de 65 años, teniendo en cuenta el mal pronóstico que han demostrado tener a la vista de los resultados de esta Tesis Doctoral.

## **10.7 Epidemiología, características clínicas y pronóstico de los pacientes con EPOC y enfermedad grave por Influenza A (H1N1)pdm09.**

La EPOC es una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes ingresados en el hospital por neumonía e insuficiencia respiratoria<sup>232,233</sup>. En un estudio prospectivo de las neumonías graves adquiridas en la comunidad de 428 pacientes pertenecientes a 33 UCIs en España, la EPOC fue la más comorbilidad más frecuente con un porcentaje del 41%<sup>234</sup>. Las consecuencias de la EPOC en el caso de pacientes críticos con neumonía comunitaria de etiología no gripal, parecen estar más documentadas<sup>234-236</sup>, aunque los resultados son dispares en lo que se refiere a su impacto en la mortalidad y supervivencia. En uno de ellos se demostró que los pacientes con EPOC que requirieron ingreso en UCI debido al fallo respiratorio ocasionado por una neumonía de adquisición comunitaria, tenían mayor tasa de mortalidad y mayor necesidad de ventilación mecánica que los pacientes sin EPOC. Informa además de una menor supervivencia en estos pacientes, aunque sin diferencias dentro de este grupo entre los que tuvieron VMI inicial y los que sufrieron demora por un fracaso inicial de la VMNI<sup>234</sup>.

En estudios de pacientes con enfermedad por influenza A (H1N1)pdm09 también se han comunicado porcentajes de EPOC que van desde el 12,1%<sup>237</sup> al 20-21%<sup>238,239</sup>. En nuestra cohorte fue la comorbilidad más prevalente sólo superada por la obesidad, con una prevalencia global del 18,2% (210 pacientes). Además, cuando consideramos únicamente a los pacientes con neumonía por el virus A (H1N1)pdm09, esta situación se mantiene aunque disminuyendo la incidencia a un 12,8% del total.

Hasta el momento actual, la repercusión de la EPOC en los pacientes con enfermedad grave por el virus influenza A (H1N1)pdm09 no está clara, y sólo hay algunos estudios con resultados nada concluyentes<sup>219,240,241</sup>.

En nuestra cohorte de pacientes con infección grave por gripe A (H1N1)pdm09, no se apreciaron diferencias de mortalidad entre pacientes con y sin EPOC, a pesar de su mayor edad, morbilidad y gravedad al ingreso, así como una mayor prevalencia de enfermedades subyacentes como la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca y la obesidad. Este resultado contrasta con el de otro estudio español que sostiene que la EPOC incrementa el riesgo de muerte en una cohorte de pacientes no críticos que acudieron al hospital con sintomatología susceptible de ser atribuída a una infección gripal<sup>242</sup>. En nuestro trabajo, tampoco apreciamos diferencias en lo que a términos de morbilidad se refiere, considerando en este caso tanto la duración de la estancia en la UCI como la estancia en el hospital. Además, el análisis multivariante realizado en este grupo de pacientes, no consiguió identificar ninguna variable de manejo que pueda mejorar la tasa de mortalidad, situada en un 23,2%. Las variables independientemente asociadas a mortalidad fueron la gravedad al ingreso, la consolidación en los cuatro cuadrantes pulmonares y la ventilación mecánica invasiva. Cabe destacar además, que según nuestros resultados, la VMNI no se relacionaba con una mayor tasa de mortalidad en los pacientes con infección grave por influenza A (H1N1)pdm09 y EPOC. Ahora bien, si observamos diferencias en cuanto a supervivencia, siendo ésta significativamente menor en los pacientes con esta enfermedad pulmonar. Es decir, la EPOC, aunque no parece tener impacto en el desenlace final si que tiene influencia en la prontitud con la que se alcanza. Por otro lado, al contrario que en otros estudios de pacientes con EPOC y neumonía<sup>234,235</sup>, en nuestro trabajo no hubo diferentes tasas de ventilación mecánica entre esos pacientes y los que no tenían una EPOC previa, si bien

en esos trabajos no se diferenci3 entre invasiva y no invasiva al hacer las comparaciones. Seg3n nuestros resultados, en los pacientes con EPOC se utiliza m3s frecuentemente la VMNI (41,4% vs. 26,2%), y no observamos ning3n tipo de impacto negativo en la supervivencia por el hecho de haber sufrido demora en la VMI tras un fracaso inicial de la VMNI. Eso si, es interesante destacar que, aun sin llegar a la significaci3n estadística, pero si con una clara asociaci3n, aquellos pacientes con EPOC en los que se utiliz3 la VMNI de manera exitosa, tuvieron una menor duraci3n de estancia en la UCI (7 vs. 10 días), teniendo en cuenta que eran pacientes de edad, gravedad al ingreso y comorbilidades similares a aquellos en los que fracas3 este tipo de estrategia ventilatoria. Finalmente, el an3lisis multivariante, no identific3 la VMNI como un factor de mal pron3stico en este tipo de pacientes.

Otra cuesti3n de inter3s en los pacientes con EPOC es el que tiene que ver con la exacerbaci3n de su enfermedad cr3nica, circunstancia poco estudiada hasta el momento. Si que hay m3s evidencia en lo referente a la posible repercusi3n que pudiera tener la enfermedad viral en los pacientes con EPOC, en el sentido de provocar una reagudizaci3n de su enfermedad de base. En un estudio estadounidense de metodología adecuada para tal efecto como es el an3lisis de regresi3n mediante series temporales se concluye que la infecci3n por el virus influenza tiene una relaci3n directa con el aumento de las hospitalizaciones por reagudizaci3n de la EPOC <sup>243</sup>. En la misma lnea van las conclusiones de otro trabajo, con un riesgo de hospitalizaci3n igual a 5,16 debido a la infecci3n grave por influenza A (H1N1)pdm09 <sup>244</sup>. Aunque este aspecto no constituye un objetivo de esta Tesis Doctoral si que merece al menos un comentario, porque puede dar una idea de la posible asociaci3n entre ambos hechos cuando se presentan de manera concomitante. Analizando la influencia de esta enfermedad pulmonar sobre el pron3stico de los enfermos con gripe de presentaci3n grave

ingresados en una UCI, según información actual, la infección por diferentes tipos de virus en estos pacientes, se detecta en una tercera parte de las, ya sea mediante cultivo, serología o por técnicas de biología molecular como la PCR. Entre los virus aislados se encuentra el virus influenza, con prevalencias que van desde el 10% <sup>245</sup> hasta el 25% <sup>246</sup> para el virus A (H1N1)pdm09, y del 22% para los virus influenza en general. En nuestra cohorte, un total de 74 pacientes (35% del total con EPOC) sufrieron una reagudización de su enfermedad durante su estancia hospitalaria, no afectando este hecho a la supervivencia en la UCI (log rank test,  $p=0,109$ ), aunque si reduciéndola cuando el indicador considerado es la estancia hospitalaria total (log rank test,  $p=0,048$ ). Además, resulta llamativo como, en este subgrupo de pacientes con infección viral grave y EPOC reagudizada se observó una menor mortalidad, del 9,7% frente al 30,4% en los que no reagudizaron. Aunque la casuística puede ser insuficiente para extraer conclusiones a este respecto y ante la imposibilidad de realizar análisis multivariante que nos permita aproximarnos mejor a la situación real, una posible explicación, dada la similitud de edad, gravedad al ingreso, y número de comorbilidades en ambos grupos, podría ser el mayor grado de fallo de órganos (SOFA 6 vs. 4;  $p<0.001$ ), mayor proporción de enfermedad hematológica (7,2% vs. 0%;  $p=0.019$ ), mayor fallo renal agudo (15,2% vs. 1,4%;  $p=0.002$ ) y mayor tasa de VMI (74,6% vs. 53,5%;  $p=0.002$ ) en los pacientes que no presentan la exacerbación de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

1. La infección por influenza A (H1N1)pdm09 que requiere ingreso del paciente en la UCI presenta una elevada mortalidad, del 23,2%, y ocasiona un elevado consumo de recursos hospitalarios, especialmente en el grupo de pacientes mayores de 64 años.
2. La infección grave por gripe A (H1N1)pdm09 se relaciona con una alta prevalencia de coinfección bacteriana que en nuestra serie no se asocia a una mayor mortalidad pero que ha de ser tomada en cuenta con el objeto de optimizar el tratamiento antimicrobiano.
3. En los pacientes con enfermedad grave por influenza A (H1N1)pdm09 la administración de oseltamivir en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas ocasiona una mejora tanto clínica, medida ésta en términos de mortalidad y duración de estancia, así como en lo referente al consumo de recursos hospitalarios. Además, en base a nuestros resultados, podemos sugerir que en los pacientes con enfermedad grave por influenza A(H1N1)pdm09 la dosis habitual de 150 mg/día de oseltamivir es tan eficaz como la pauta posológica de 300 mg/día.
4. En los pacientes con infección grave por influenza A(H1N1)pdm09 ingresados en la UCI, la terapia con corticosteroides no produce un efecto beneficioso. Incluso se sugiere un posible efecto deletéreo aumentando la mortalidad y la

duración de la estancia en la UCI, especialmente en pacientes mayores de 64 años.

5. Hemos identificado los factores asociados a un fracaso de la ventilación mecánica no invasiva en pacientes con infección por influenza A (H1N1)pdm09 ingresados en la UCI, y en base a ello, esta estrategia ventilatoria sólo se recomienda en los aquellos pacientes sin shock y sin alteraciones radiológicas o neumonía.
6. A diferencia de lo postulado inicialmente, nuestra serie confirma que la mortalidad de los mayores de 64 años infectados por el virus influenza A(H1N1)pdm09 e ingresados en la UCI es elevada y superior a la observada en los adultos más jóvenes, quizás explicado por la mayor prevalencia de comorbilidades en este grupo.
7. En los pacientes mayores de 64 años con enfermedad grave por influenza A(H1N1)pdm09, al igual que en los adultos jóvenes, se recomienda el tratamiento precoz con oseltamivir debido a los beneficios en términos de mortalidad y supervivencia que presenta, pero no se puede recomendar el uso de corticosteroides como terapia coadyuvante al tratamiento antiviral.
8. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los pacientes críticos con infección por influenza A(H1N1)pdm09, ni se asocia a una mayor necesidad de ventilación mecánica ni tiene impacto negativo en la morbi-mortalidad. Además,



una reagudización de su enfermedad durante el episodio de gripe grave no se traduce en un peor resultado clínico.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Mandell G L, Bennett J E, Dolin R. Influenza Virus. Principles and Practice of Infectious Diseases. Séptima. Elsevier INC; 2010. p. 2265-88.
2. Ayora-Talavera G. Historia de una enfermedad. Rev Biomed. 1999;10:57-61.
3. Medline ® Abstract for Reference 4 of «Epidemiology of pandemic H1N1 influenza (»swine influenza»)» [Internet]. [citado 25 de julio de 2012]. Recuperado a partir de: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-pandemic-h1n1-influenza-swine-influenza/abstract/4?utdPopup=true>
4. Kumar A. Pandemic H1N1 influenza. J Thorac Dis. diciembre de 2011;3(4):262-70.
5. Francis T Jr. TRANSMISSION OF INFLUENZA BY A FILTERABLE VIRUS. Science. 16 de noviembre de 1934;80(2081):457-9.
6. Kendal AP, Galphin JC, Palmer EL. Replication of influenza virus at elevated temperatures: production of virus-like particles with reduced matrix protein content. Virology. enero de 1977;76(1):186-95.
7. Katze MG, DeCorato D, Krug RM. Cellular mRNA translation is blocked at both initiation and elongation after infection by influenza virus or adenovirus. J Virol. diciembre de 1986;60(3):1027-39.
8. Sanz-Ezquerro JJ, de la Luna S, Ortín J, Nieto A. Individual expression of influenza virus PA protein induces degradation of coexpressed proteins. J Virol. abril de 1995;69(4):2420-6.
9. Hinshaw VS, Olsen CW, Dybdahl-Sissoko N, Evans D. Apoptosis: a mechanism of cell killing by influenza A and B viruses. J Virol. junio de 1994;68(6):3667-73.
10. Takizawa T, Matsukawa S, Higuchi Y, Nakamura S, Nakanishi Y, Fukuda R.

Induction of programmed cell death (apoptosis) by influenza virus infection in tissue culture cells. *J Gen Virol.* noviembre de 1993;74 ( Pt 11):2347-55.

11. Mori I, Komatsu T, Takeuchi K, Nakakuki K, Sudo M, Kimura Y. In vivo induction of apoptosis by influenza virus. *J Gen Virol.* noviembre de 1995;76 ( Pt 11):2869-73.

12. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Lau LLH, So HC, Fung ROP, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med.* 10 de junio de 2010;362(23):2175-84.

13. Larson HE, Parry RP, Tyrrell DA. Impaired polymorphonuclear leucocyte chemotaxis after influenza virus infection. *Br J Dis Chest.* enero de 1980;74(1):56-62.

14. Roberts NJ Jr, Steigbigel RT. Effect of in vitro virus infection on response of human monocytes and lymphocytes to mitogen stimulation. *J Immunol.* septiembre de 1978;121(3):1052-8.

15. Cooper JA Jr, Carcelen R, Culbreth R. Effects of influenza A nucleoprotein on polymorphonuclear neutrophil function. *J Infect Dis.* febrero de 1996;173(2):279-84.

16. Cooper JA Jr, Culbreth RR. Characterization of a neutrophil inhibitor peptide harvested from human bronchial lavage: homology to influenza A nucleoprotein. *Am J Respir Cell Mol Biol.* agosto de 1996;15(2):207-15.

17. Abramson JS, Wheeler JG, Parce JW, Rowe MJ, Lyles DS, Seeds M, et al. Suppression of endocytosis in neutrophils by influenza A virus in vitro. *J Infect Dis.* septiembre de 1986;154(3):456-63.

18. Brown EG. Increased virulence of a mouse-adapted variant of influenza A/FM/1/47 virus is controlled by mutations in genome segments 4, 5, 7, and 8. *J Virol.* septiembre de 1990;64(9):4523-33.

19. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, Alvord W, Strober W, Straus SE. Local and

systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest.* 1 de febrero de 1998;101(3):643-9.

20. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis.* marzo de 2002;2(3):145-55.

21. Malato L, Llavador V, Marmier E, Youssef J, Balick Weber C, Rozé H, et al. Pandemic influenza A(H1N1) 2009: molecular characterisation and duration of viral shedding in intensive care patients in Bordeaux, south-west France, May 2009 to January 2010. *Euro Surveill [Internet].* 2011 [citado 21 de agosto de 2012];16(4). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21284922>

22. Fleury H, Burrel S, Balick Weber C, Hadrien R, Blanco P, Cazanave C, et al. Prolonged shedding of influenza A(H1N1)v virus: two case reports from France 2009. *Euro Surveill [Internet].* 2009 [citado 8 de mayo de 2012];14(49). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20003906>

23. Hall WJ, Douglas RG Jr, Hyde RW, Roth FK, Cross AS, Speers DM. Pulmonary mechanics after uncomplicated influenza A infection. *Am Rev Respir Dis.* febrero de 1976;113(2):141-8.

24. Little JW, Hall WJ, Douglas RG Jr, Mudholkar GS, Speers DM, Patel K. Airway hyperreactivity and peripheral airway dysfunction in influenza A infection. *Am Rev Respir Dis.* agosto de 1978;118(2):295-303.

25. Horner GJ, Gray FD Jr. Effect of uncomplicated, presumptive influenza on the diffusing capacity of the lung. *Am Rev Respir Dis.* octubre de 1973;108(4):866-9.

26. Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP. Pulmonary function in uncomplicated influenza. *Am Rev Respir Dis.* agosto de 1969;100(2):141-6.

27. Kondo S, Abe K. The effects of influenza virus infection on FEV1 in asthmatic

- children. The time-course study. *Chest*. noviembre de 1991;100(5):1235-8.
28. Smith CB, Kanner RE, Golden CA, Klauber MR, Renzetti AD Jr. Effect of viral infections on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *J Infect Dis*. marzo de 1980;141(3):271-80.
29. LOURIA DB, BLUMENFELD HL, ELLIS JT, KILBOURNE ED, ROGERS DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest*. enero de 1959;38(1 Part 2):213-65.
30. Greenberg SB. Viral pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. septiembre de 1991;5(3):603-21.
31. Levandowski RA, Gerrity TR, Garrard CS. Modifications of lung clearance mechanisms by acute influenza A infection. *J Lab Clin Med*. octubre de 1985;106(4):428-32.
32. George RC, Broadbent DA, Drasar BS. The effect of influenza virus on the adherence of *Haemophilus influenzae* to human cells in tissue culture. *Br J Exp Pathol*. diciembre de 1983;64(6):655-9.
33. McCullers JA, Rehg JE. Lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor. *J Infect Dis*. 1 de agosto de 2002;186(3):341-50.
34. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis*. julio de 1998;178(1):53-60.
35. Bresee J, Hayden FG. Epidemic Influenza - Responding to the Expected but Unpredictable. *N Engl J Med*. 23 de enero de 2013;
36. CDC - Seasonal Influenza (Flu) - Weekly Report: Influenza Summary Update [Internet]. [citado 12 de febrero de 2013]. Recuperado a partir de:

<http://www.cdc.gov/flu/weekly/>

37. Su W-J, Shao P-L, Liu M-T, Liu D-P, Huang K-C, Chang L-Y, et al. Low seroprotection against preseasonal influenza local strains in children might predict the upcoming epidemic influenza strains. *Clin Infect Dis*. 15 de julio de 2010;51(2):171-6.
38. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 13 de agosto de 2009;361(7):680-9.
39. Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, Prabhu VS, Finelli L, Atkins CY, et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009-April 2010). *Clin Infect Dis*. 1 de enero de 2011;52 Suppl 1:S75-82.
40. CDC - Seasonal Influenza (Flu) - Prevention Strategies for Seasonal Influenza in Healthcare Settings [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2011]. Recuperado a partir de: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm>
41. CDC H1N1 Flu | Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season [Internet]. [citado 22 de agosto de 2012]. Recuperado a partir de: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
42. Cheng VCC, To KKW, Tse H, Hung IFN, Yuen K-Y. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: what have we learned? *Clin Microbiol Rev*. abril de 2012;25(2):223-63.
43. Belongia EA, Irving SA, Waring SC, Coleman LA, Meece JK, Vandermause M, et al. Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections. *JAMA*. 8 de septiembre de 2010;304(10):1091-8.

44. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 22 de mayo de 2009;84(21):185-9.
45. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 6 de mayo de 2010;362(18):1708-19.
46. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 18 de junio de 2009;360(25):2605-15.
47. Gutiérrez-Pizarra A, Pérez-Romero P, Alvarez R, Aydillo TA, Osorio-Gómez G, Milara-Ibáñez C, et al. Unexpected severity of cases of influenza B infection in patients that required hospitalization during the first postpandemic wave. *J Infect* [Internet]. 20 de julio de 2012 [citado 16 de agosto de 2012]; Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820034>
48. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med.* 12 de noviembre de 2009;361(20):1945-52.
49. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS Med.* noviembre de 2013;10(11):e1001558.
50. Webb SAR, Pettilä V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 12 de noviembre de 2009;361(20):1925-34.
51. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1)

infection in California. JAMA. 4 de noviembre de 2009;302(17):1896-902.

52. Falagas ME, Cholevas NV, Kapaskelis AM, Vouloumanou EK, Michalopoulos A, Rafailidis PI. Epidemiological aspects of 2009 H1N1 influenza: the accumulating experience from the Northern Hemisphere. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. noviembre de 2010;29(11):1327-47.

53. Santa-Olalla Peralta P, Cortes García M, Limia Sánchez A, Andrés Prado J, Pachón Del Amo I, Sierra Moros MJ. [Critically ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection in Spain: factors associated with death, April 2009-January 2010]. Rev Esp Salud Publica. octubre de 2010;84(5):547-67.

54. Rodríguez A, Lisboa T, Rello J. [Pandemic influenza A (H1N1)v in the intensive care unit: what have we learned?]. Arch Bronconeumol. marzo de 2010;46 Suppl 2:24-31.

55. Wilson N, Baker MG. The emerging influenza pandemic: estimating the case fatality ratio. Euro Surveill [Internet]. 2 de julio de 2009 [citado 8 de mayo de 2012];14(26). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573509>

56. Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009. Wkly Epidemiol Rec. 21 de agosto de 2009;84(34):341-8.

57. Presanis AM, De Angelis D, Hagy A, Reed C, Riley S, Cooper BS, et al. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. PLoS Med. diciembre de 2009;6(12):e1000207.

58. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FEC, Mytton OT, Pebody RG, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. BMJ. 2009;339:b5213.

59. Simón Méndez L, de Mateo Ontañón S, Larrauri Cámara A, Jiménez-Jorge S, Vaqué Rafart J, Pérez Hoyos S. [Transmissibility and severity of the pandemic



- influenza A (H1N1) 2009 virus in Spain]. Gac Sanit. agosto de 2011;25(4):296-302.
60. Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009. Wkly Epidemiol Rec. 21 de agosto de 2009;84(34):341-8.
61. Martin-Loeches I, Rodriguez A, Bonastre J, Zaragoza R, Sierra R, Marques A, et al. Severe pandemic (H1N1)v influenza A infection: report on the first deaths in Spain. Respirology. enero de 2011;16(1):78-85.
62. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. N Engl J Med. 6 de mayo de 2010;362(18):1708-19.
63. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnant women requiring intensive care - New York City, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 26 de marzo de 2010;59(11):321-6.
64. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med. 12 de noviembre de 2009;361(20):1935-44.
65. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). Clin Infect Dis. 1 de febrero de 2011;52(3):301-12.
66. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. Thorax. enero de 2010;65(1):44-50.
67. Hogue CW Jr, Stearns JD, Colantuoni E, Robinson KA, Stierer T, Mitter N, et al. The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. Intensive Care Med. julio de 2009;35(7):1152-70.
68. Díaz E, Rodríguez A, Martin-Loeches I, Lorente L, del Mar Martín M, Pozo JC,

et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest*. febrero de 2011;139(2):382-6.

69. Tsatsanis C, Margioris AN, Kontoyiannis DP. Association between H1N1 infection severity and obesity-adiponectin as a potential etiologic factor. *J Infect Dis*. 15 de agosto de 2010;202(3):459-60.

70. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerging Infect Dis*. enero de 2008;14(1):95-100.

71. McKinney WP, Volkert P, Kaufman J. Fatal swine influenza pneumonia during late pregnancy. *Arch Intern Med*. enero de 1990;150(1):213-5.

72. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ*. 2010;340:c1279.

73. Maraví-Poma E, Martin-Loeches I, Regidor E, Laplaza C, Cambra K, Aldunate S, et al. Severe 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women in Spain. *Crit Care Med*. mayo de 2011;39(5):945-51.

74. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 4 de noviembre de 2009;302(17):1872-9.

75. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*. 7 de enero de 2010;362(1):27-35.

76. Rodríguez A, Martin-Loeches I, Bonastre J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Zaragoza R, et al. First influenza season after the 2009 pandemic influenza: report of the first 300 ICU admissions in Spain. *Med Intensiva*. mayo de 2011;35(4):208-16.

77. Lapinsky SE. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit Care Med*. abril de 2010;38(4 Suppl):e52-57.

78. González-Vélez AE, Díaz-Agero-Pérez C, Robustillo-Rodela A, Cornejo-Gutiérrez AM, Pita-López MJ, Oliva-Iñiguez L, et al. [Factors associated to admission to Intensive Care in patients hospitalized due to pandemic Influenza A/H1N1 2009]. *Med Intensiva*. noviembre de 2011;35(8):463-9.
79. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum T-N. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. julio de 2010;33(7):1491-3.
80. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care*. 2009;13(5):R148.
81. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, Granada RM, Zaragoza R, Villavicencio C, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest*. marzo de 2011;139(3):555-62.
82. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2 de octubre de 2009;58(38):1071-4.
83. Rodríguez A, Alvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, et al. [Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit]. *Med Intensiva*. marzo de 2012;36(2):103-37.
84. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med*. 27 de noviembre de

2000;160(21):3243-7.

85. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis.* noviembre de 2000;31(5):1166-9.

86. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *ClinInfectDis.* 15 de abril de 2009;48(8):1003-32.

87. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 1 de noviembre de 2006;194 Suppl 2:S98-110.

88. Jernigan DB, Lindstrom SL, Johnson JR, Miller JD, Hoelscher M, Humes R, et al. Detecting 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection: availability of diagnostic testing led to rapid pandemic response. *Clin Infect Dis.* 1 de enero de 2011;52 Suppl 1:S36-43.

89. Caliendo AM. Multiplex PCR and emerging technologies for the detection of respiratory pathogens. *Clin Infect Dis.* mayo de 2011;52 Suppl 4:S326-330.

90. Welch DF, Ginocchio CC. Role of rapid immunochromatographic antigen testing in diagnosis of influenza A virus 2009 H1N1 infection. *J Clin Microbiol.* enero de 2010;48(1):22-5.

91. Chan KH, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yuen KY, Peiris JSM. Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine-origin influenza virus (H1N1). *J Clin Virol.* julio de 2009;45(3):205-7.

92. Gimeno C, Bravo D, Ocete D, Tormo N, Navalpotro D, Costa E, et al. Comparison of BinaxNOW Influenza A&B assay and real-time reverse transcription

polymerase chain reaction for diagnosis of influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus infection in adult patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* diciembre de 2010;68(4):456-8.

93. Nogueira JM, Alberola J, Alcaraz MJ, García de Lomas J, Navarro D. Becton Dickinson Directigen EZ Flu A+B assay in the diagnosis of pandemic influenza A H1N1 2009 virus infection in adult patients. *Influenza Other Respi Viruses.* mayo de 2011;5(3):146-7.

94. Miyoshi-Akiyama T, Narahara K, Mori S, Kitajima H, Kase T, Morikawa S, et al. Development of an immunochromatographic assay specifically detecting pandemic H1N1 (2009) influenza virus. *J Clin Microbiol.* marzo de 2010;48(3):703-8.

95. Gimeno C, Costa E, Navalpotro D, Bravo D, Ocete D, Clari MA, et al. Sensitivity of a marketed immunochromatographic assay specifically targeting the pandemic influenza A/H1N1 2009 virus. *Diagn Microbiol Infect Dis.* septiembre de 2010;68(1):80-2.

96. Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, et al. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol.* julio de 2009;45(3):191-5.

97. Cheng PKC, Wong KKY, Mak GC, Wong AH, Ng AYY, Chow SYK, et al. Performance of laboratory diagnostics for the detection of influenza A(H1N1)v virus as correlated with the time after symptom onset and viral load. *J Clin Virol.* febrero de 2010;47(2):182-5.

98. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 15 de abril de 2009;48(8):1003-32.

99. Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin

influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med. 17 de diciembre de 2009;361(25):2493.

100. Gimeno C, Navarro D. Real-time reverse-transcription PCR in the diagnosis of influenza A (H1N1)v in intensive care unit adult patients. Crit Care. 2009;13(6):428; author reply 428.

101. Mitnaul LJ, Castrucci MR, Murti KG, Kawaoka Y. The cytoplasmic tail of influenza A virus neuraminidase (NA) affects NA incorporation into virions, virion morphology, and virulence in mice but is not essential for virus replication. J Virol. febrero de 1996;70(2):873-9.

102. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk H-D. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. J Virol. noviembre de 2004;78(22):12665-7.

103. Kim CU, Lew W, Williams MA, Liu H, Zhang L, Swaminathan S, et al. Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity. J Am Chem Soc. 29 de enero de 1997;119(4):681-90.

104. Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. Crit Care Med. abril de 2010;38(4 Suppl):e43-51.

105. He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. Clin Pharmacokinet. diciembre de 1999;37(6):471-84.

106. McSharry JJ, Weng Q, Brown A, Kulawy R, Drusano GL. Prediction of the pharmacodynamically linked variable of oseltamivir carboxylate for influenza A virus using an in vitro hollow-fiber infection model system. Antimicrob Agents Chemother.

junio de 2009;53(6):2375-81.

107. Rodríguez A, Díaz E, Martín-Loeches I, Sandiumenge A, Canadell L, Díaz JJ, et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother.* mayo de 2011;66(5):1140-9.

108. Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, Zarychanski R, Pisipati A, Ahern S, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ.* 9 de marzo de 2010;182(4):357-63.

109. Hill G, Cihlar T, Oo C, Ho ES, Prior K, Wiltshire H, et al. The anti-influenza drug oseltamivir exhibits low potential to induce pharmacokinetic drug interactions via renal secretion-correlation of in vivo and in vitro studies. *Drug Metab Dispos.* enero de 2002;30(1):13-9.

110. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA.* 6 de octubre de 1999;282(13):1240-6.

111. Walker JB, Hussey EK, Treanor JJ, Montalvo A Jr, Hayden FG. Effects of the neuraminidase inhibitor zanamavir on otologic manifestations of experimental human influenza. *J Infect Dis.* diciembre de 1997;176(6):1417-22.

112. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA.* 23 de febrero de 2000;283(8):1016-24.

113. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet.* 27

de mayo de 2000;355(9218):1845-50.

114. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. GG167 Influenza Study Group. N Engl J Med. 25 de septiembre de 1997;337(13):874-80.

115. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Lancet. 12 de diciembre de 1998;352(9144):1877-81.

116. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med. 28 de julio de 2003;163(14):1667-72.

117. Gubareva LV, Bethell R, Hart GJ, Murti KG, Penn CR, Webster RG. Characterization of mutants of influenza A virus selected with the neuraminidase inhibitor 4-guanidino-Neu5Ac2en. J Virol. marzo de 1996;70(3):1818-27.

118. Gubareva LV, Robinson MJ, Bethell RC, Webster RG. Catalytic and framework mutations in the neuraminidase active site of influenza viruses that are resistant to 4-guanidino-Neu5Ac2en. J Virol. mayo de 1997;71(5):3385-90.

119. Moscona A. Oseltamivir resistance--disabling our influenza defenses. N Engl J Med. 22 de diciembre de 2005;353(25):2633-6.

120. McKimm-Breschkin JL, Sahasrabudhe A, Blick TJ, McDonald M, Colman PM, Hart GJ, et al. Mutations in a conserved residue in the influenza virus neuraminidase active site decreases sensitivity to Neu5Ac2en-derived inhibitors. J Virol. marzo de 1998;72(3):2456-62.

121. Goto H, Bethell RC, Kawaoka Y. Mutations affecting the sensitivity of the



influenza virus neuraminidase to 4-guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminic acid. *Virology*. 24 de noviembre de 1997;238(2):265-72.

122. Blick TJ, Sahasrabudhe A, McDonald M, Owens IJ, Morley PJ, Fenton RJ, et al. The interaction of neuraminidase and hemagglutinin mutations in influenza virus in resistance to 4-guanidino-Neu5Ac2en. *Virology*. 20 de junio de 1998;246(1):95-103.

123. Ives JAL, Carr JA, Mendel DB, Tai CY, Lambkin R, Kelly L, et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* agosto de 2002;55(2):307-17.

124. Carr J, Ives J, Kelly L, Lambkin R, Oxford J, Mendel D, et al. Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicative ability in vivo. *Antiviral Res.* mayo de 2002;54(2):79-88.

125. Herlocher ML, Carr J, Ives J, Elias S, Truscon R, Roberts N, et al. Influenza virus carrying an R292K mutation in the neuraminidase gene is not transmitted in ferrets. *Antiviral Res.* mayo de 2002;54(2):99-111.

126. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, Yen H-L, Roberts NA, Ohmit SE, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis.* 1 de noviembre de 2004;190(9):1627-30.

127. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J.* febrero de 2001;20(2):127-33.

128. Update: influenza activity - United States, September 28, 2008--January 31, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 13 de febrero de 2009;58(5):115-9.

129. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April

2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1 de mayo de 2009;58(16):433-5.
130. Ling LM, Chow AL, Lye DC, Tan AS, Krishnan P, Cui L, et al. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. Clin Infect Dis. 1 de abril de 2010;50(7):963-9.
131. Hiba V, Chowders M, Levi-Vinograd I, Rubinovitch B, Leibovici L, Paul M. Benefit of early treatment with oseltamivir in hospitalized patients with documented 2009 influenza A (H1N1): retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother. mayo de 2011;66(5):1150-5.
132. Higuera Iglesias AL, Kudo K, Manabe T, Corcho Berdugo AE, Corrales Baeza A, Alfaro Ramos L, et al. Reducing occurrence and severity of pneumonia due to pandemic H1N1 2009 by early oseltamivir administration: a retrospective study in Mexico. PLoS ONE. 2011;6(7):e21838.
133. Yu H, Liao Q, Yuan Y, Zhou L, Xiang N, Huai Y, et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. BMJ. 2010;341:c4779.
134. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. marzo de 2004;32(3):858-73.
135. Beale R, Janes JM, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy MM, Martin GS, et al. Global utilization of low-dose corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a report from the PROGRESS registry. Crit Care. 2010;14(3):R102.
136. Davis WB, Wilson HE, Wall RL. Eosinophilic alveolitis in acute respiratory failure. A clinical marker for a non-infectious etiology. Chest. julio de 1986;90(1):7-10.
137. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment

effects. PLoS Med. septiembre de 2006;3(9):e343.

138. Severe acute respiratory syndrome (SARS) [Internet]. [citado 15 de mayo de 2014]. Recuperado a partir de: [http://www.uptodate.com/contents/severe-acute-respiratory-syndrome-sars?source=search\\_result&search=severe+acute+respiratory+syndrome+and+corticosteroids&selectedTitle=1%7E150#H21](http://www.uptodate.com/contents/severe-acute-respiratory-syndrome-sars?source=search_result&search=severe+acute+respiratory+syndrome+and+corticosteroids&selectedTitle=1%7E150#H21)

139. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med. 29 de septiembre de 2005;353(13):1374-85.

140. Li J, Xu Y, Chen Y, Ge Y, Zhang L, Xu X, et al. [Relationship between clinical features and prognosis of highly pathogenic avian influenza A/H5N1 infection in humans in mainland China]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. mayo de 2009;32(5):335-41.

141. WHO | Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus [Internet]. [citado 15 de mayo de 2014]. Recuperado a partir de: [http://www.who.int/influenza/resources/documents/clinical\\_management\\_h5n1\\_15\\_08\\_2007/en/](http://www.who.int/influenza/resources/documents/clinical_management_h5n1_15_08_2007/en/)

142. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. octubre de 1985;13(10):818-29.

143. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. julio de 1996;22(7):707-10.

144. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying

prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

145. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.

146. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de febrero de 2005;171(4):388-416.

147. Kim S-H, Hong S-B, Yun S-C, Choi W-I, Ahn J-J, Lee YJ, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de mayo de 2011;183(9):1207-14.

148. Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1993;19(5):265-72.

149. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de febrero de 2013;187(4):347-65.

150. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 1 de marzo de 2007;44 Suppl 2:S27-72.

151. WHO | WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1)

2009 influenza and other influenza viruses [Internet]. WHO. [citado 4 de marzo de 2013]. Recuperado a partir de: [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_use\\_antivirals\\_20090820/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html)

152. Rodríguez A, Mendia A, Sirvent J-M, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Solé-Violán J, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med.* junio de 2007;35(6):1493-8.

153. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NKJ, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* abril de 2010;36(4):585-99.

154. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. [Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR)]. *Arch Bronconeumol.* mayo de 2005;41(5):272-89.

155. Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, Gallego M, et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest.* enero de 2003;123(1):174-80.

156. CDC H1N1 Flu | Termination of the Emergency Use Authorization (EUA) of Medical Products and Devices [Internet]. [citado 4 de mayo de 2012]. Recuperado a partir de: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/>

157. Combes A, Luyt C-E, Fagon J-Y, Wolff M, Trouillet J-L, Chastre J. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* enero de 2007;35(1):146-54.

158. Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, et al.

Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. Science. 20 de diciembre de 1985;230(4732):1350-4.

159. Templeton NS. The polymerase chain reaction. History, methods, and applications. Diagn Mol Pathol. marzo de 1992;1(1):58-72.

160. WHO | CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A (H1N1) [Internet]. WHO. [citado 4 de mayo de 2012]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptpcr/en/index.html>

161. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DAB, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. J Clin Microbiol. julio de 2003;41(7):2810-3.

162. Update: swine influenza A (H1N1) infections--California and Texas, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1 de mayo de 2009;58(16):435-7.

163. Trifonov V, Khiabani H, Greenbaum B, Rabadan R. The origin of the recent swine influenza A(H1N1) virus infecting humans. Euro Surveill. 30 de abril de 2009;14(17).

164. WHO | International Health Regulations (2005) [Internet]. WHO. [citado 22 de marzo de 2013]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/ihr/9789241596664/en/index.html>

165. WHO | Swine influenza [Internet]. WHO. [citado 22 de marzo de 2013]. Recuperado a partir de: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_20090425/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090425/en/index.html)

166. WHO | Influenza A(H1N1) - update 14 [Internet]. WHO. [citado 27 de mayo de 2013]. Recuperado a partir de: [http://www.who.int/csr/don/2009\\_05\\_04a/en/](http://www.who.int/csr/don/2009_05_04a/en/)

167. WHO | World now at the start of 2009 influenza pandemic [Internet]. WHO. [citado 22 de marzo de 2013]. Recuperado a partir de: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6\\_20090611/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html)
168. Naffakh N, van der Werf S. April 2009: an outbreak of swine-origin influenza A(H1N1) virus with evidence for human-to-human transmission. *Microbes Infect.* agosto de 2009;11(8-9):725-8.
169. Update: infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus--United States and other countries, April 28, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1 de mayo de 2009;58(16):431-3.
170. Fineberg HV. Pandemic preparedness and response--lessons from the H1N1 influenza of 2009. *N Engl J Med.* 3 de abril de 2014;370(14):1335-42.
171. Cao B, Li X-W, Mao Y, Wang J, Lu H-Z, Chen Y-S, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med.* 24 de diciembre de 2009;361(26):2507-17.
172. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de julio de 2010;182(1):41-8.
173. Fabbiani M, Sali M, Di Cristo V, Pignataro G, Prete V, Farina S, et al. Prospective evaluation of epidemiological, clinical, and microbiological features of pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Italy. *J Med Virol.* diciembre de 2011;83(12):2057-65.
174. Xi X, Xu Y, Jiang L, Li A, Duan J, Du B, et al. Hospitalized adult patients with 2009 influenza A(H1N1) in Beijing, China: risk factors for hospital mortality. *BMC Infect Dis.* 2010;10:256.

175. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. JAMA. 4 de noviembre de 2009;302(17):1880-7.
176. Martin-Loeches I, Papiol E, Rodríguez A, Diaz E, Zaragoza R, Granada RM, et al. Acute kidney injury in critical ill patients affected by influenza A (H1N1) virus infection. Crit Care. 2011;15(1):R66.
177. Rodríguez A, Socías L, Guerrero JE, Figueira JC, González N, Maraví-Poma E, et al. [Pandemic influenza A in the ICU: experience in Spain and Latin America. GETGAG/SEMICYUC/(Spanish Working Group on Severe Pandemic Influenza A/SEMICYUC)]. Med Intensiva. marzo de 2010;34(2):87-94.
178. Diaz E, Martin-Loeches I, Canadell L, Vidaur L, Suarez D, Socias L, et al. Corticosteroid therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. J Infect. marzo de 2012;64(3):311-8.
179. Kim S-H, Hong S-B, Yun S-C, Choi W-I, Ahn J-J, Lee YJ, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. Am J Respir Crit Care Med. 1 de mayo de 2011;183(9):1207-14.
180. Brun-Buisson C, Richard J-CM, Mercat A, Thiébaud ACM, Brochard L. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1 de mayo de 2011;183(9):1200-6.
181. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, Moreno RP, Silva E, Sprung C, et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. Intensive Care Med. febrero de 2011;37(2):272-83.
182. Falagas ME, Vouloumanou EK, Baskouta E, Rafailidis PI, Polyzos K, Rello J.



Treatment options for 2009 H1N1 influenza: evaluation of the published evidence. *Int J Antimicrob Agents*. mayo de 2010;35(5):421-30.

183. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 6 de mayo de 2010;362(18):1708-19.

184. Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramírez P, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care*. 2009;13(6):R201.

185. Shlomai A, Nutman A, Kotlovsky T, Schechner V, Carmeli Y, Guznér-Gur H. Predictors of pandemic (H1N1) 2009 virus positivity and adverse outcomes among hospitalized patients with a compatible syndrome. *Isr Med Assoc J*. octubre de 2010;12(10):622-7.

186. Chiappini E, Galli L, Azzi A, Resti M, Bonsignori F, de Martino M. Lymphocytopenia as a marker for pandemic influenza A/H1N1 2009 virus infection in children. *J Med Virol*. enero de 2011;83(1):1-4.

187. Hayden FG, Jennings L, Robson R, Schiff G, Jackson H, Rana B, et al. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *Antivir Ther (Lond)*. septiembre de 2000;5(3):205-13.

188. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 12 de noviembre de 2009;361(20):1935-44.

189. Blumentals WA, Schulman KL. Impact of oseltamivir on the incidence of secondary complications of influenza in adolescent and adult patients: results from a retrospective population-based study. *Curr Med Res Opin*. diciembre de

2007;23(12):2961-70.

190. Lee N, Chan PKS, Hui DSC, Rainer TH, Wong E, Choi K-W, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis.*

15 de agosto de 2009;200(4):492-500.

191. Lee N, Chan PKS, Choi KW, Lui G, Wong B, Cockram CS, et al. Factors associated with early hospital discharge of adult influenza patients. *Antivir Ther (Lond).*

2007;12(4):501-8.

192. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol.* septiembre de 2007;28(9):1071-6.

193. Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, Zarychanski R, Pisipati A, Ahern S, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ.* 9 de marzo de 2010;182(4):357-63.

194. Jonathan S Nguyen-Van-Tam SGM. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.*

195. Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus.* 2001;10(3):140-7.

196. Zhang G, Zhang L, Duff GW. A negative regulatory region containing a glucocorticosteroid response element (nGRE) in the human interleukin-1beta gene. *DNA Cell Biol.* febrero de 1997;16(2):145-52.

197. Auyeung TW, Lee JSW, Lai WK, Choi CH, Lee HK, Lee JS, et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *J Infect.* agosto de 2005;51(2):98-102.

198. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al.

Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de febrero de 2005;171(3):242-8.

199. To KKW, Hung IFN, Li IWS, Lee K-L, Koo C-K, Yan W-W, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis*. 15 de marzo de 2010;50(6):850-9.

200. Marik P, Kraus P, Sribante J, Havlik I, Lipman J, Johnson DW. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia. A randomized controlled study. *Chest*. agosto de 1993;104(2):389-92.

201. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 8 de julio de 1998;280(2):159-65.

202. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ*. 3 de mayo de 2008;336(7651):1006-9.

203. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 18 de julio de 2009;374(9685):250-9.

204. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med*. noviembre de 2001;27(11):1718-28.

205. Kikuchi T, Toba S, Sekiguchi Y, Iwashita T, Imamura H, Kitamura M, et al. Protocol-based noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure. *J Anesth*. febrero de 2011;25(1):42-9.

206. Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S. Incidence

and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax*. octubre de 2000;55(10):819-25.

207. GETGAG (Grupo Español de Trabajo Gripe A Grave). Gripe A Pandémica (H1N1)v: Evolución de los pacientes críticos ingresados en 148 Unidades de Cuidados Intensivos de España. Informe Final. 2011.

208. Zimmerman JL, Sprung CL, European Society of Intensive Care Medicine's Task Force for intensive care unit triage during an influenza epidemic or mass disaster. Chapter 8. Medical procedures. Recommendations and standard operating procedures for intensive care unit and hospital preparations for an influenza epidemic or mass disaster. *Intensive Care Med*. abril de 2010;36 Suppl 1:S65-69.

209. Yu IT, Xie ZH, Tsoi KK, Chiu YL, Lok SW, Tang XP, et al. Why did outbreaks of severe acute respiratory syndrome occur in some hospital wards but not in others? *Clin Infect Dis*. 15 de abril de 2007;44(8):1017-25.

210. Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de junio de 2004;169(11):1198-202.

211. Winck JC, Marinho A. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure related to 2009 pandemic Influenza A/H1N1 virus infection. *Crit Care*. 2010;14(2):408.

212. Djibré M, Berkane N, Salengro A, Ferrand E, Denis M, Chalumeau-Lemoine L, et al. Non-invasive management of acute respiratory distress syndrome related to Influenza A (H1N1) virus pneumonia in a pregnant woman. *Intensive Care Med*. febrero de 2010;36(2):373-4.

213. Esquinas A. International survey acute respiratory failure in H1N1 infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181.

214. Masclans JR, Pérez M, Almirall J, Lorente L, Marqués A, Socías L, et al. Early

non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. Clin Microbiol Infect. marzo de 2013;19(3):249-56.

215. Festic E, Gajic O, Limper AH, Aksamit TR. Acute respiratory failure due to pneumocystis pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection: outcome and associated features. Chest. agosto de 2005;128(2):573-9.

216. Organized jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by ATS Board of Directors, December 2000. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. enero de 2001;163(1):283-91.

217. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Korbila IP, Kapaskelis A, Falagas ME. Age distribution of cases of 2009 (H1N1) pandemic influenza in comparison with seasonal influenza. PLoS ONE. 2011;6(7):e21690.

218. Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJM, Hashim A, Gadd EM, Lim WS, Semple MG, et al. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009). Thorax. julio de 2010;65(7):645-51.

219. Paño-Pardo JR, Viasus D, Pachón J, Campins A, López-Medrano F, Villoslada A, et al. Pandemic 2009 A(H1N1) Infection Requiring Hospitalization of Elderly Spanish Adults. Journal of the American Geriatrics Society. abril de 2012;60(4):740-4.

220. Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R, Robinson L, Thompson BT, Yoon G, et al. Critically ill children during the 2009-2010 influenza pandemic in the United States. Pediatrics. diciembre de 2011;128(6):e1450-1458.

221. Aviram G, Bar-Shai A, Sosna J, Rogowski O, Rosen G, Weinstein I, et al. H1N1

influenza: initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome. *Radiology*. abril de 2010;255(1):252-9.

222. Roriz-Cruz M, Rosset I, Montero-Odasso M. Lower mortality from H1N1 influenza in older Argentineans: men more affected. *J Am Geriatr Soc*. septiembre de 2010;58(9):1813-5.

223. Lemaitre M, Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic. *BMC Infect Dis*. 2010;10:162.

224. Viasus D, Cordero E, Rodríguez-Baño J, Oteo JA, Fernández-Navarro A, Ortega L, et al. Changes in epidemiology, clinical features and severity of influenza A (H1N1) 2009 pneumonia in the first post-pandemic influenza season. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. marzo de 2012;18(3):E55-E62.

225. Martin-Loeches I, Díaz E, Vidaur L, Torres A, Laborda C, Granada R, et al. Pandemic and post-pandemic Influenza A (H1N1) infection in critically ill patients. *Critical Care (London, England)*. 28 de noviembre de 2011;15(6):R286.

226. Van Kerkhove MD, Vandemaele KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. julio de 2011;8(7):e1001053.

227. Presanis AM, Pebody RG, Paterson BJ, Tom BDM, Birrell PJ, Charlett A, et al. Changes in severity of 2009 pandemic A/H1N1 influenza in England: a Bayesian evidence synthesis. *BMJ*. 2011;343:d5408.

228. Skowronski DM, Hottes TS, McElhaney JE, Janjua NZ, Sabaiduc S, Chan T, et al. Immuno-epidemiologic correlates of pandemic H1N1 surveillance observations:

higher antibody and lower cell-mediated immune responses with advanced age. *J Infect Dis.* 15 de enero de 2011;203(2):158-67.

229. Thomas PG, Keating R, Hulse-Post DJ, Doherty PC. Cell-mediated protection in influenza infection. *Emerging Infect Dis.* enero de 2006;12(1):48-54.

230. Yang S, Cao B, Liang L, Li X, Xiao Y, Cao Z, et al. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus. *PLoS ONE.* 2012;7(1):e29652.

231. Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest.* noviembre de 2005;128(5):3233-9.

232. Restrepo MI, Anzueto A. Antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med.* marzo de 2005;26(1):65-73.

233. Rello J, Rodriguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* junio de 2006;27(6):1210-6.

234. Torres A, Dorca J, Zalacaín R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med.* noviembre de 1996;154(5):1456-61.

235. Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis.* 15 de diciembre de 2005;41(12):1709-16.

236. Viasus D, Oteo Revuelta JA, Martínez-Montauti J, Carratalà J. Influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia and other complications. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* octubre de 2012;30 Suppl 4:43-8.

237. Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, Campins A, López-Medrano F, Villoslada A, et al. Factors associated with severe disease in hospitalized adults with pandemic (H1N1) 2009 in Spain. *Clin Microbiol Infect.* mayo de 2011;17(5):738-46.
238. Pati DR, Khanna M, Kumar B, Kumar P, Rajput R, Saxena L, et al. Clinical presentation of patients with seasonal influenza and pandemic influenza A (H1N1-2009) requiring hospitalisation. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* marzo de 2013;55(1):15-9.
239. Santa-Olalla Peralta P, Cortes-García M, Vicente-Herrero M, Castrillo-Villamandos C, Arias-Bohigas P, Pachon-del Amo I, et al. Risk factors for disease severity among hospitalised patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Spain, April - December 2009. *Euro Surveill.* 23 de septiembre de 2010;15(38).
240. Cheng AC, Kotsimbos T, Reynolds A, Bowler SD, Brown SGA, Hancox RJ, et al. Clinical and epidemiological profile of patients with severe H1N1/09 pandemic influenza in Australia and New Zealand: an observational cohort study. *BMJ Open.* 1 de enero de 2011;1(1):e000100.
241. De Miguel-Diez J, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Rodríguez-Rodríguez P, Puente-Maestu L, de Miguel AG, et al. Hospitalizations from pandemic influenza (pH1N1) infections among patients with asthma or COPD in Spain. *J Infect.* julio de 2012;65(1):95-8.
242. Gerke AK, Tang F, Yang M, Foster ED, Cavanaugh JE, Polgreen PM. Predicting chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations based on concurrent influenza activity. *COPD.* octubre de 2013;10(5):573-80.
243. González-Candelas F, Astray J, Alonso J, Castro A, Cantón R, Galán JC, et al. Sociodemographic factors and clinical conditions associated to hospitalization in influenza A (H1N1) 2009 virus infected patients in Spain, 2009-2010. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e33139.



244. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de noviembre de 2001;164(9):1618-23.
245. Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax*. enero de 2003;58(1):37-42.

# Epidemiology, Clinical Features, and Prognosis of Elderly Adults with Severe Forms of Influenza A (H1N1)

José Garnacho-Montero, MD,\* Antonio Gutiérrez-Pizarraya, PharmD,<sup>†</sup> Juan A. Márquez, MD,\* Rafael Zaragoza, MD,<sup>‡</sup> Rosa Granada, MD,<sup>§</sup> Sergio Ruiz-Santana, MD,<sup>||</sup> Jordi Rello, MD,<sup>||</sup> and Alejandro Rodríguez, MD,\*\* on behalf of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units Working Group<sup>1</sup>

**OBJECTIVES:** To examine epidemiological and clinical data of individuals aged 65 and older with influenza virus A (H1N1) admitted to the intensive care unit (ICU) and to identify independent predictors of ICU mortality.

**DESIGN:** Prospective, observational, multicenter study to determine prognostic factors in individuals infected with influenza A (H1N1) admitted to the ICU.

**SETTING:** One hundred forty-eight Spanish ICUs.

**PARTICIPANTS:** Individuals with influenza A (H1N1) confirmed using real-time polymerase chain reaction from April 2009 to July 2011.

**MEASUREMENTS:** Individuals aged 65 and older were compared with younger individuals. A multivariate analysis was conducted to determine independent predictors of mortality in this population.

**RESULTS:** One thousand one hundred twenty individuals (129 (11.5%) aged  $\geq 65$ ) were included. Prevalence of chronic diseases was more common in older individuals. Viral pneumonitis was more frequent in individuals younger than 65 (70.5% vs 54.3%,  $P < .001$ ). In older individuals, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score (odds ratio (OR) = 1.11, 95% confidence interval (CI) = 1.11–1.20,  $P = .002$ ), immunosuppression (OR = 3.66, 95% CI, 1.33–10.03,  $P = .01$ ) and oseltamivir therapy initiated after 48 hours (OR = 3.32, 95% CI = 1.02–10.8,  $P = .04$ ) were identified as independent variables associated with

mortality. Corticosteroid use was associated with a trend toward greater mortality (OR = 2.39, 95% CI = 0.98–5.91,  $P = .06$ ).

**CONCLUSION:** Individuals aged 65 and older with influenza A (H1N1) admitted to the ICU have a higher incidence of underlying diseases than younger individuals and differences in clinical presentation. Early oseltamivir therapy is associated with better outcomes in elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 61:350–356, 2013.

**Key words:** elderly; influenza A (H1N1); mortality; oseltamivir

The number of elderly adults admitted to the intensive care unit (ICU) has increased progressively in recent decades. Age has been identified as an independent predictor of mortality in critically ill individuals.<sup>1,2</sup> There is clear evidence that elderly adults experience marked impairment of components of innate immunity and the coagulation system. These disturbances may influence the prognosis of critically ill elderly adults. In addition, presence of associated underlying diseases that are more frequent in elderly adults may contribute to the greater mortality.

In late March and early April 2009, an outbreak of influenza A virus (H1N1) infection was detected in Mexico.<sup>3</sup> Since then, this viral infection has been documented worldwide. Epidemiological and clinical features of this novel virus present clear particularities. Unlike seasonal influenza, which causes the highest rates of serious illness and death in people aged 65 and older, the H1N1 pandemic characteristically affects individuals aged 15–44, producing inexplicably high mortality.<sup>3,4</sup> This shift of mortality toward younger age groups was considered as a signature feature of this new pandemic.<sup>5</sup>

Diverse studies have assessed individuals infected with influenza virus A (H1N1) admitted to a general ward or

From the \*Critical Care and Emergency Department, Hospital Virgen del Rocío; <sup>†</sup>Unit of Infectious Diseases, Microbiology, and Preventive Medicine, Institute of Biomedicine of Seville, University of Seville, Spanish Network for the Research in Infectious Diseases, Seville; <sup>‡</sup>Intensive Care Unit, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia; <sup>§</sup>Critical Care Department, Hospital Universitario de Bellvitge Barcelona; <sup>||</sup>Intensive Care Unit, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrin, Las Palmas de Gran Canaria; <sup>||</sup>Intensive Care Unit, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; and \*\*Critical Care Department, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain.

<sup>1</sup>Members are listed in Appendix published online.

Address correspondence to Dr. José Garnacho-Montero, Avda. Manuel Siurot s/n, 41013 Seville, Spain. E-mail: jgarnachom@gmail.com

DOI: 10.1111/jgs.12152

the intensive care unit (ICU). These studies have focused on unselected populations or high-risk groups (e.g., pregnant women, obese individuals) in an attempt to identify characteristics, treatment, outcomes, and prognostic factors.<sup>5–9</sup> No previous series of elderly people hospitalized in the ICU due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection has been published, so the specific problems related to this especially vulnerable older population, such as epidemiological characteristics, clinical features, treatment-related factors, and prognosis, are relatively unknown.

The aims of the present study were to provide information about epidemiological and clinical features of individuals aged 65 and older admitted to the ICU with confirmed H1N1 virus infection and to identify independent predictors of ICU mortality in this cohort.

## METHODS

Study data were obtained from a registry created by the Spanish Ministry of Health and the Spanish Society of Intensive Care Medicine after the first reported case of pandemic 2009 H1N1 influenza admitted to the ICU in Spain. This study includes data from the first ICU case until January 2011. Children younger than 15 were not enrolled in this register. The ethical committee of Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain, approved this study. Participants remained anonymous, and the requirement for informed consent was waived because of the observational nature of the study. The attending physicians ordered all tests and procedures performed, which were part of the standard management of these individuals.

Inclusion criteria were fever ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ); respiratory symptoms consistent with cough, sore throat, myalgia, or influenza-like illness; acute respiratory failure requiring ICU admission; and microbiological confirmation of influenza A (H1N1). Nasopharyngeal swab specimens were collected at admission, and respiratory secretions were also obtained from intubated individuals for bacterial cultures. Individuals were admitted to the ICU because they required mechanical ventilation or because they were judged to be in an unstable condition requiring intensive medical and nursing care.

Elderly adults were defined as those aged 65 and older upon ICU admission.<sup>10,11</sup> Information on demographic characteristics, underlying diseases, time to first dose of antiviral delivery, microbiological results, and chest radiology findings was recorded. Information on need for invasive mechanical ventilation and noninvasive mechanical ventilation, use of vasopressor drugs, and requirement for renal replacement therapy was also recorded. Severity of the illness was evaluated according to the worst Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score during the first 24 hours in the ICU.<sup>12</sup> Organ failure was assessed using the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring system.<sup>13</sup> Individuals with a body mass index greater than  $30\text{ kg/m}^2$  were defined as obese. Immunosuppression was defined as any primary immunodeficiency or immunodeficiency secondary to human immunodeficiency virus (HIV) infection, active malignancy, immunodeficiency secondary to radiation treatment

or use of cytotoxic drugs or corticosteroids (daily dose  $>40\text{ mg}$  of prednisolone or the equivalent for  $>2$  weeks), immunological disease, solid organ transplant, and hematological disease. Hematological disease was defined as acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, myeloma, graft versus host disease, or post-bone marrow transplantation.

Individuals presenting during the acute phase of influenza virus illness or with acute respiratory distress or unequivocal alveolar opacification affecting two or more lobes with negative respiratory and blood bacterial cultures were considered to have primary viral pneumonitis. Individuals with confirmation of influenza virus infection plus positive bacterial/fungal respiratory or blood culture at admission to the ICU were considered to have co-infection.

Diagnostic criteria for acute kidney injury (AKI) have been described in detail elsewhere. Briefly, diagnostic criteria for AKI were an abrupt (within 48 hours) reduction in kidney function, defined as an absolute increase in serum creatinine level of  $0.3\text{ mg/dL}$  or more, an increase in serum creatinine level of 50% or more (1.5 times as great as at baseline), or a reduction in urine output (documented oliguria of  $<0.5\text{ mL/kg}$  per hour for  $>6$  hours).<sup>14</sup>

Oseltamivir was administered orally in accordance with Centers for Disease Control and Prevention recommendations. Oseltamivir use more than 48 hours after hospital admission was determined. Oseltamivir regimen ( $150$  or  $300\text{ mg/d}$ ), antimicrobial therapy, and corticosteroid use were not standardized and were decided by the attending physician. Subjects received corticosteroid treatment as a co-adjuvant therapy for primary viral pneumonia or septic shock.<sup>15</sup>

## Statistical Analysis

Discrete variables were expressed as counts and percentages and continuous variables as medians and interquartile ranges (IQRs). Differences in categorical variables were calculated using a two-sided likelihood ratio chi-square test or Fisher exact test, and the Mann–Whitney  $U$  test or Kruskal–Wallis test was used for continuous variables, when appropriate. Survival curves were prepared using the Kaplan–Meier method.

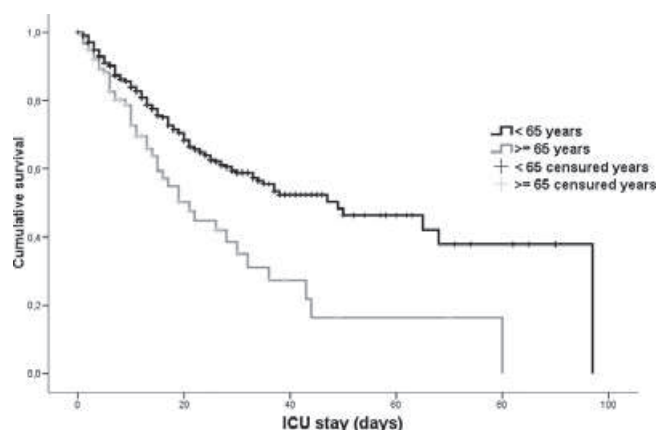
Backward logistic regression was performed to assess the effect of independent variables on crude ICU mortality in individuals aged 65 and older. Variables significantly associated with mortality in the univariate analysis were entered into the model. To avoid spurious associations, variables entered into the regression models were those with a relationship in univariate analysis ( $P \leq .05$ ), with a plausible relationship with the dependent variable, or that were clinically significant. Results are presented as odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). Potential explanatory variables were checked for collinearity before inclusion in the regression models using the tolerance and variance inflation factor. The threshold for statistical significance was defined as  $P < .05$ . Data analysis was performed using SPSS for Windows 15.0.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

## RESULTS

One thousand one hundred twenty individuals with influenza A (H1N1) virus infection (129 (11.5%) aged  $\geq 65$ ; 67.4% male, median age 72 (IQR 68–77)) in 148 hospitals in Spain were analyzed in this study. All patients were confirmed using real-time polymerase chain reaction (PCR) for influenza A (H1N1) and were being cared for in an ICU.

Table 1 shows the comparison between patients aged 65 and older and those younger than 65. At admission to the ICU, severity of illness assessed according to APACHE II and SOFA scores was significantly higher in older individuals. At least one underlying disease was present in 87.6% of the elderly patients, compared with 70.7% of the patients younger than 65. ( $P < .001$ ). Elderly individuals were less likely to have viral pneumonitis than younger individuals (54.3% vs 70.5%  $P < .001$ ). Global mortality in older individuals was significantly higher than in younger individuals (31.8% vs 21.5%,  $P = .009$ , OR=1.7, 95% CI=1.1–2.5). Figure 1 shows the Kaplan–Meier curves for survival, establishing that survival was significantly lower in elderly than younger individuals (log rank test,  $P < .001$ ).

Noninvasive ventilation was used more frequently in patients aged 65 and older. In contrast, more patients younger than 65 underwent prone positioning as therapy for severe hypoxemia. Corticosteroids were administered to 68 of the older patients. Severity of disease at ICU admission was higher in patients treated with corticosteroids (median APACHE II score 21 (IQR 16–25) vs 17 (IQR 14–21),  $P = .01$ ), but no significant differences were observed in the SOFA score between the two groups (median 6.5, IQR 4–10.3 vs median 6, IQR 3–9.7,  $P = .09$ ).



**Figure 1.** Survival curves according to age (<65 (black line) and  $\geq 65$  (gray line)) in patients admitted to the intensive care unit (ICU) with severe influenza infection. Log rank test:  $P < .001$ .

Incidence of shock assessed according to the use of vasoactive agents was significantly higher in elderly than younger patients. Information related to therapeutic approach is summarized in Table 2.

As Table 3 shows, patients aged 65 and older who died in the ICU had higher APACHE II (median 22 vs 17,  $P < .001$ ) and SOFA (10 vs 5,  $P < .001$ ) scores and higher rates of immunosuppression (39% vs 14.8%,  $P = .002$ ), hematological disease (26.8% vs 6.8%,  $P = .002$ ), and oseltamivir administered more than 48 hours after admission (87.8% vs 72.7%,  $P = .04$ ). Development of any stage of AKI was significantly more frequent in patients who died. The number of patients with AKI Stages I and

**Table 1.** Comparison of Baseline Characteristics of Patients According to Age

Characteristic	<65, n = 991	$\geq 65$ , n = 129	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P-Value
Age, median (IQR)	44 (35–53)	72 (68–77)	—	<.001
Male, n/N (%)	587/985 (59.6)	87/129 (67.4)	1.4 (0.9–2.1)	.09
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, median (IQR)	13 (9–18)	18 (15–23)	—	<.001
Sequential Organ Failure Assessment score, median (IQR)	5 (3–8)	6 (4–10)	—	.001
Number of comorbidities, median (IQR)	1 (0–2)	2 (1–3)	—	<.001
Comorbidity, n/N (%)				
Chronic renal disease	42/977 (4.3)	23/129 (17.8)	4.8 (2.7–8.3)	<.001
Hematological disease	69/977 (7.1)	17/129 (13.2)	2 (1.1–3.5)	.01
Obesity	358/977 (36.6)	40/129 (31)	0.8 (0.5–1.1)	.21
Chronic obstructive pulmonary disease	148/977 (15.1)	56/129 (43.4)	4.3 (2.9–6.3)	<.001
Autoimmune disease	32/977 (3.3)	8/129 (6.2)	1.9 (0.8–4.3)	.09
Immunosuppression	139/977 (14.2)	29/129 (22.5)	1.8 (1.1–2.7)	.01
Diabetes mellitus	101/977 (10.3)	47/129 (36.4)	5 (3.2–7.5)	<.001
Neuromuscular disease	26/977 (2.7)	4/129 (3.1)	1.2 (0.4–3.4)	.77
Heart failure	62/977 (6.3)	26/129 (20.2)	3.7 (2.2–6.1)	<.001
Nosocomial infection	53/984 (5.4)	8/129 (6.2)	1.2 (0.5–2.5)	.70
Viral pneumonitis	695/986 (70.5)	70/129 (54.3)	0.5 (0.3–0.7)	<.001
Co-infection	162/981 (16.5)	20/128 (15.6)	0.9 (0.5–1.5)	.80
Acute kidney injury (any stage)	214/977 (21.9)	42/129 (32.6)	1.7 (1.1–2.5)	.007
Global mortality	213/991 (21.5)	41/129 (31.8)	1.7 (1.1–2.5)	.009

IQR = interquartile range.

**Table 2. Comparison of Individuals According to Age in Hospital Resource Consumption**

Resource	<65, n = 991	≥ 65, n = 129	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P-Value
Receipt of oseltamivir more than 48 hours after hospital admission, n/N (%)	773/976 (79.2)	100/129 (77.5)	0.9 (0.6–1.4)	.66
Invasive mechanical ventilation, n/N (%)	615/972 (63.3)	88/127 (69.3)	1.3 (0.8–1.9)	.18
Noninvasive mechanical ventilation, n/N (%)	270/969 (27.9)	47/127 (37)	1.5 (1.1–2.2)	.03
Prone positioning to treat severe hypoxemia associated with acute respiratory distress syndrome, n/N (%)	171/965 (17.7)	7/129 (5.4)	0.3 (0.1–0.6)	<.001
Mechanical ventilation days, median (IQR)	7 (2–16)	7 (2–15)	—	.72
Opacity affecting only one quadrant on chest X-ray, n/N (%)	905/986 (91.8)	110/129 (85.9)	1.8 (1.1–3.1)	.03
Opacity affecting four quadrants on chest X-ray, n/N (%)	243/986 (24.6)	20/128 (15.6)	0.6 (0.3–0.9)	.02
Corticosteroids, n/N (%)	440/991 (44.4)	68/129 (52.7)	1.4 (0.9–2.1)	.07
Days of corticosteroid use, median (IQR)	7 (5–12)	7 (5–11)	—	.99
Use of vasopressors	465/966 (48.1)	75/129 (58.1)	1.5 (1.0–2.1)	.03
Renal replacement therapy	93/978 (9.5)	11/129 (8.5)	0.88 (0.4–1.7)	.72
Length of intensive care unit stay, days, median (IQR)	9 (4–18)	8 (4–16)	—	.91
Length of hospital stay, days, median (IQR)	15 (8–28)	15 (10–24)	—	.57

IQR = Interquartile range.

**Table 3. Univariate Analysis Comparing Survivors and Nonsurvivors Aged 65 and Older**

Characteristic	Survivors, n = 88	Nonsurvivors, n = 41	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P-Value
Age, median (IQR)	71 (68–74)	72 (67–78)	—	.33
Female, n/N (%)	55/88 (62.5)	32/41 (78)	2.1 (0.91–5.02)	.08
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, median (IQR)	17 (14–21)	22 (17–27)	—	<.001
Sequential Organ Failure Assessment score, median (IQR)	5 (4–7)	10 (6–12)	—	<.001
Number of comorbidities, median (IQR)	2 (1–2)	2 (1–3)	—	.74
Comorbidity, n/N (%)				
Chronic renal disease,	13/88 (14.8)	10/41 (24.4)	1.87 (0.74–4.70)	.18
Hematological disease	6/88 (6.8)	11/41 (26.8)	5.1 (1.7–14.7)	.002
Obesity	31/88 (35.2)	9/41 (22)	0.51 (0.22–1.22)	.13
Chronic obstructive pulmonary disease	39/88 (44.3)	17/41 (41.5)	0.9 (0.42–1.9)	.76
Autoimmune disease	4/88 (4.5)	4/41 (9.8)	2.3 (0.5–9.5)	.25
Immunosuppression	13/88 (14.8)	16/41 (39)	3.7 (1.5–8.7)	.002
Diabetes mellitus	33/88 (37.5)	14/41 (34.1)	0.9 (0.4–1.8)	.71
Neuromuscular disease	4/88 (4.5)	0	Undefined	.16
Heart failure	18/88 (20.5)	8/41 (19.5)	0.9 (0.3–2.3)	.90
Receipt of oseltamivir more than 48 hours after hospital admission, n/N (%)	64/88 (72.7)	36/41 (87.8)	2.7 (0.9–7.6)	.04
Corticosteroids, n/N (%)	39/88 (44.3)	29/41 (70.7)	3.03 (1.3–6.7)	.005
Nosocomial infection, n/N (%)	3/88 (3.4)	5/41 (12.2)	3.9 (1–17.3)	.05
Viral pneumonitis, n/N (%)	45/88 (51.1)	25/41 (61)	1.49 (0.7–3.2)	.30
Co-infection, n/N (%)	12/88 (13.6)	8/40 (20)	1.6 (0.6–4.2)	.36
Invasive mechanical ventilation, n/N (%)	51/86 (59.3)	37/41 (90.2)	6.3 (2.1–19.4)	<.001
Noninvasive mechanical ventilation, n/N (%)	33/86 (38.4)	14/41 (34.1)	0.83 (0.4–1.8)	.64
Acute kidney injury (any stage), n/N (%)	20/88 (22.7)	22/41 (53.7)	3.93 (1.7–8.6)	<.001
Renal replacement therapy, n/N (%)	3/88 (3.4)	8/41 (19.5)	6.87 (1.7–27.4)	.002

IQR = interquartile range.

II was not different between survivors and nonsurvivors, whereas significantly more patients with AKI Stage III did not survive (36.6% vs 6.8%, OR = 7.8,  $P < .001$ ).

A stepwise logistic regression model identified only three variables independently associated with ICU mortality in patients aged 65 and older (Table 4). The use of corticosteroids was not included in the final model (OR = 2.39, 95% CI = 0.98–5.91  $P = .06$ ).

## DISCUSSION

The present study reveals that clinical characteristics of influenza A (H1N1) cases that led to hospitalization in the ICU of individuals aged 65 and older differ from those in younger adults. In contrast with what was previously thought, mortality was significantly higher in older (~32%) than in younger patients. In the older cohort, after



**Table 4. Stepwise Logistic Regression Model to Determine Independent Predictors of Intensive Care Unit Mortality in Patients Aged 65 and Older**

Predictor	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P-Value
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II	1.11 (1.09–1.19)	.002
Receipt of oseltamivir more than 48 hours after hospital admission	3.32 (1.02–10.80)	.046
Immunosuppression	3.65 (1.33–10.03)	.01

adjusting for confounding variables, delayed administration of antiviral therapy was associated with greater mortality, whereas the use of corticosteroids might negatively affect survival.

Little attention has been paid to H1N1 infection in the elderly population. First reports revealed that this viral infection especially afflicted young or middle-aged, previously healthy adults. None of the first 18 patients with H1N1 infection reported from Mexico was aged 65 and older.<sup>3</sup> Similarly, in the first European series, only one patient (3.1%) was aged 65 and older.<sup>16</sup> Other reports of this pandemic have shown that the rates of hospitalization and critical care for 2009 H1N1 were not greater in people aged 65 and older than in other age groups.<sup>17,18</sup> Mortality in older individuals was lower than in middle-aged adults or children with this virus.<sup>6</sup> An Argentinean series confirmed that mortality was lower in older individuals than in other age ranges, but it was twice as high in older men as in women.<sup>19</sup> In addition, younger age was identified as the main mortality risk factor in the 2009 H1N1 pandemic.<sup>20</sup> Another Spanish series of non-severely ill individuals found no differences in mortality between individuals aged 65 and older and those younger than 65.<sup>21</sup>

Nevertheless, recent series have detected various changes in the epidemiology of the H1N1 infection. One of the most interesting is that individuals with influenza are older.<sup>7,22</sup> The development of high rates of natural immunity in the younger populations that were hit first may explain this change in age distribution. Nevertheless, in a recent series from Italy, only 4.3% of patients infected with H1N1 were aged 65 and older.<sup>23</sup>

The findings of the current study show that, in the sickest individuals with H1N1 infection (those admitted to the ICU), mortality is significantly higher in individuals aged 65 and older than in the younger population. This is in agreement with recent studies that concluded that the highest mortality rate and ratio of deaths to hospitalizations from H1N1 infection occurred in individuals aged 65 and older.<sup>22,24,25</sup> It has been demonstrated that cell-mediated immunity against H1N1 virus is impaired in older individuals, which may contribute to greater severity once infected.<sup>26</sup> Whereas protection against viral infection is primarily mediated through antibodies, protection against severe outcomes is mediated primarily through elimination of viruses by the cellular immune system.<sup>27</sup>

The bacterial co-infection rate was similar in individuals younger than 65 and those aged 65 and older, whereas viral pneumonitis was significantly less frequent in elderly

patients. Most individuals requiring ICU admission had respiratory failure due mainly to influenza pneumonia. In individuals with influenza A (H1N1), primary viral pneumonitis or the presence of bacterial co-infection has been associated with worse outcomes.<sup>17,28</sup> The current study found that mortality was significantly higher in elderly adults, although a high proportion of them were admitted to the ICU without viral pneumonitis, and the co-infection rate was similar in both groups, reflecting the influence of age and underlying diseases on this poor prognosis. Moreover, the extent of radiological involvement, which has also been identified as a marker of adverse outcome,<sup>29</sup> was lower in older individuals. These results are in agreement with a recent series that reported a higher incidence of pneumonia in younger adults.<sup>21</sup>

A large number of individuals hospitalized with influenza A (H1N1) infection had underlying medical conditions, similar to the results of previous studies.<sup>30,31</sup> Individuals aged 65 and older are likely to be more debilitated and to have at least one chronic underlying disease than younger individuals.<sup>21</sup> The number of comorbidities was significantly higher in elderly individuals. Nevertheless, although six of the nine analyzed underlying diseases were more frequent in individuals aged 65 and older, only immunosuppression represented an independent risk factor for mortality in this aging population. Hematological disease and HIV have been previously identified as variables independently associated with worse outcomes. Immunosuppression has also been associated with mortality in children with documented influenza A (H1N1).<sup>32</sup>

Diverse studies have shown that delayed antiviral treatment is associated with high risk of ICU admission, respiratory failure, long hospital stay, and death. These findings have been reported in general cohorts and in critically ill individuals.<sup>4,33,34</sup> The results of the current study confirm this beneficial effect of prompt antiviral therapy in elderly people, although a recent study suggests that the protective effect of oseltamivir was greater in individuals younger than 60.<sup>35</sup> Early treatment with oseltamivir is associated with significantly less viral shedding and greater virological cure.<sup>36</sup> This effect is associated with improvement in clinical conditions. Elderly adults hospitalized with seasonal influenza A (H3N2) infection exhibited slower viral clearance than those younger than 65,<sup>37</sup> although in another study, age younger than 14 was a risk factor for prolonged H1N1 virus shedding, although only 5% of the patients were aged 65 and older.<sup>38</sup>

The use of corticosteroids in individuals with severe forms of H1N1 infection has generated much discussion. Outcomes might be better because corticosteroids ameliorate the exacerbated inflammatory response that this virus causes. A recent study found no evidence of a beneficial effect of early corticosteroid therapy.<sup>39</sup> In individuals with severe respiratory failure, various studies have concluded that early corticosteroid therapy may cause deleterious effects, even increasing mortality.<sup>40–42</sup> Moreover, mortality in patients treated with a low daily dose ( $\leq 80$  mg of methylprednisolone or equivalent dose) was similar to that in those treated with higher doses.<sup>43</sup> In the current study cohort, individuals who received corticosteroids were significantly sicker at ICU admission than those who did not,

although after controlling for confounding variables including severity of illness, the use of corticosteroids were a risk factor for mortality. Therefore, the data do not support the use of corticosteroids in elderly adults with influenza A (H1N1) that requires ICU admission.

This study had several limitations. First, it was an observational, noninterventional study in which 148 ICUs participated. Management of patients was not standardized, and procedure practices were chosen in accordance with local protocols. Second, admission criteria in the ICU were not standardized, which may have influenced the admission of elderly adults and the results. Third, information on medium- and long-term mortality was not available, which is especially relevant in elderly adults, a population with high mortality after ICU discharge.<sup>44</sup> Fourth, the database did not record other important outcome measures such as changes in functional status and length of hospital stay. Recognizing all these weaknesses, the large number of participating units distributed throughout the country and the large number of patients make the study representative of daily practice and shed light on current knowledge of severe influenza in this vulnerable population of elderly adults.

## CONCLUSIONS

In conclusion, since its description, severe forms of influenza A (H1N1) infection have been considered to occur more commonly in younger individuals, but this study revealed that mortality is significantly higher in individuals aged 65 and older admitted to the ICU. Therefore, clinicians should maintain a high level of suspicion for influenza A (H1N1) infection in individuals presenting with influenza-like illness who are aged 65 and older because of their poor outcomes. These data confirm the benefits in terms of survival of early oseltamivir therapy in this high-risk population, although the use of corticosteroids are not recommended in elderly adults with influenza A (H1N1) who require ICU admission.

## ACKNOWLEDGMENTS

**Conflict of Interest:** The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this paper.

This study is supported by the Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III, co-financed by European Development Regional Fund “A way to achieve Europe,” Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI RD06/0008).

**Author Contributions:** Dr. Garnacho-Montero: study design, analysis and interpretation of data, writing the article, approval of the final version. Gutiérrez-Pizarra: data acquisition, analysis and interpretation of data, assistance in writing the article, approval of the final version. Dr. Márquez: data acquisition, final revision, approval of the final version. Dr. Zaragoza, Dr. Granada, and Dr. Ruiz-Santana: data acquisition and analysis, approval of the final version. Dr. Rello: study conception and design, participant recruitment coordination, approval of the final version. Dr. Rodríguez: study conception and design, anal-

ysis and interpretation of data, approval of the final version.

**Sponsor's Role:** None.

## REFERENCES

1. Moran JL, Bristow P, Solomon PJ et al. Mortality and length-of-stay outcomes, 1993–2003, in the binational Australian and New Zealand intensive care adult patient database. *Crit Care Med* 2008;36:46–61.
2. Colpan A, Akinci E, Erbay A et al. Evaluation of risk factors for mortality in intensive care units: A prospective study from a referral hospital in Turkey. *Am J Infect Control* 2005;33:42–47.
3. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680–689.
4. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880–1887.
5. Miller M, Viboud C, Simonsen L et al. Mortality and morbidity burden associated with A/H1N1pdm influenza virus: Who is likely to be infected, experience clinical symptoms, or die from the H1N1pdm 2009 pandemic virus? *PLoS Curr* 2009;1:RRN1013.
6. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872–1879.
7. Martin-Loeches I, Díaz E, Vdaur L et al. Pandemic and post-pandemic influenza A (H1N1) infection in critically ill patients. *Crit Care (London)* 2011;15:R286.
8. Díaz E, Rodríguez A, Martin-Loeches I et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A (H1N1). *Chest* 2011;139:382–386.
9. Maraví-Poma E, Martin-Loeches I, Regidor E et al. Severe 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women in Spain. *Crit Care Med* 2011;39:945–951.
10. Rello J, Rodríguez R, Jubert P et al. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: Epidemiology and prognosis. Study Group for Severe Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 1996;23:723–728.
11. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: Age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:766–772.
12. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818–829.
13. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707–710.
14. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
15. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
16. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care* 2009;13:R148.
17. Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJM, Hashim A et al. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009). *Thorax* 2010;65:645–651.
18. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Korbila IP et al. Age distribution of cases of 2009 (H1N1) pandemic influenza in comparison with seasonal influenza. *PLoS ONE* 2011;6:e21690.
19. Roriz-Cruz M, Rosset I, Montero-Odasso M. Lower mortality from H1N1 influenza in older Argentines: Men more affected. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1813–1815.
20. Lemaitre M, Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic. *BMC Infect Dis* 2010;10:162.
21. Paño-Pardo JR, Viasus D, Pachón J et al. Pandemic 2009 A (H1N1) infection requiring hospitalization of elderly Spanish adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:740–744.
22. Viasus D, Cordero E, Rodríguez-Baño J et al. Changes in epidemiology, clinical features and severity of influenza A (H1N1) 2009 pneumonia in the first post-pandemic influenza season. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E55–E62.

23. Fabbiani M, Sali M, Di Cristo V et al. Prospective evaluation of epidemiological, clinical, and microbiological features of pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Italy. *J Med Virol* 2011;83:2057–2065.
24. Van Kerkhove MD, Vandemaële KAH, Shinde V et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: A global pooled analysis. *PLoS Med* 2011;8:e1001053.
25. Presanis AM, Pebody RG, Paterson BJ et al. Changes in severity of 2009 pandemic A/H1N1 influenza in England: A Bayesian evidence synthesis. *BMJ* 2011;343:d5408.
26. Skowronski DM, Hottes TS, McElhaney JE et al. Immuno-epidemiologic correlates of pandemic H1N1 surveillance observations: Higher antibody and lower cell-mediated immune responses with advanced age. *J Infect Dis* 2011;203:158–167.
27. Thomas PG, Keating R, Hulse-Post DJ et al. Cell-mediated protection in influenza infection. *Emerging Infect Dis* 2006;12:48–54.
28. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus. *Chest* 2011;139:555–562.
29. Aviram G, Bar-Shai A, Sosna J et al. H1N1 influenza: Initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome. *Radiology* 2010;255:252–259.
30. Louie JK, Acosta M, Winter K et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896–1902.
31. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935–1944.
32. Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R et al. Critically ill children during the 2009–2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics* 2011;128:e1450–e1458.
33. Rodríguez A, Díaz E, Martín-Loeches I et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1140–1149.
34. Hiba V, Chowdhury M, Levi-Vinograd I et al. Benefit of early treatment with oseltamivir in hospitalized patients with documented 2009 influenza A (H1N1): Retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1150–1155.
35. Yang S, Cao B, Liang L et al. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus. *PLoS ONE* 2012;7:e29652.
36. Ling LM, Chow AL, Lye DC et al. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis* 2010;50:963–969.
37. Lee N, Chan PKS, Hui DSC et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009;200:492–500.
38. Cao B, Li X-W, Mao Y et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009;361:2507–2517.
39. Diaz E, Martín-Loeches I, Canadell L et al. Corticosteroids therapy in patients with primary viral pneumonia due to pandemic (H1N1) 2009 influenza. *J Infect* 2012;64:311–318.
40. Kim S-H, Hong S-B, Yun S-C et al. Corticosteroids treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: Analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1207–1214.
41. Brun-Buisson C, Richard J-CM, Mercat A et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1200–1206.
42. Martín-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A et al. Use of early corticosteroids therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1) v influenza A infection. *Intensive Care Med* 2011;37:272–283.
43. Xi X, Xu Y, Jiang L et al. Hospitalized adult patients with 2009 influenza A (H1N1) in Beijing, China: Risk factors for hospital mortality. *BMC Infect Dis* 2010;10:256.
44. Wunsch H, Guerra C, Barnato AE et al. Three-year outcomes for Medicare beneficiaries who survive intensive care. *JAMA* 2010;303:849–856.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Appendix S1.** H1N1 SEMICYUC Working group investigators.

Please note: Wiley-Blackwell is not responsible for the content, accuracy, errors, or functionality of any supporting materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.